

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 712 850**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 417/10</b>	(2006.01) <b>A61P 9/12</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/427</b>	(2006.01) <b>A61P 11/00</b>	(2006.01)
<b>A61P 37/06</b>	(2006.01) <b>A61P 13/04</b>	(2006.01)
<b>A61P 1/00</b>	(2006.01) <b>A61P 13/12</b>	(2006.01)
<b>A61P 1/04</b>	(2006.01) <b>A61P 19/06</b>	(2006.01)
<b>A61P 1/12</b>	(2006.01) <b>A61P 35/00</b>	(2006.01)
<b>A61P 3/06</b>	(2006.01) <b>A61P 43/00</b>	(2006.01)
<b>A61P 3/10</b>	(2006.01)	
<b>A61P 9/04</b>	(2006.01)	
<b>A61P 9/10</b>	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.07.2015 E 15827218 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.11.2018 EP 3176166**

54 Título: **Derivado de azol-benceno y cristal del mismo**

30 Prioridad:

**30.07.2014 JP 2014155030**  
**30.07.2014 JP 2014155032**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**16.05.2019**

73 Titular/es:

**TEIJIN PHARMA LIMITED (100.0%)**  
**2-1, Kasumigaseki 3-chome Chiyoda-ku**  
**Tokyo 100-0013, JP**

72 Inventor/es:

**KAWANA, ASAHI;**  
**NOZATO, HISAE y**  
**KANAZAWA, CHIKASHI**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 712 850 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Derivado de azol-benceno y cristal del mismo

**Campo técnico**

5 La presente invención se refiere a un derivado de azol-benceno novedoso y a un cristal del mismo útil como agente terapéutico o agente profiláctico para enfermedades asociadas a xantina oxidasa tales como gota, hiperuricemia, síndrome de lisis tumoral, cálculos urinarios, hipertensión, dislipemia, diabetes, enfermedades cardiovasculares tales como arteriosclerosis o insuficiencia cardíaca, enfermedades renales tales como nefropatía diabética, enfermedades respiratorias tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades intestinales inflamatorias o enfermedades autoinmunes, y a un método de producción del cristal.

**10 Antecedentes de la técnica**

La xantina oxidasa es una enzima que cataliza la conversión de hipoxantina a xantina y además a ácido úrico en el metabolismo del ácido nucleico.

15 Un inhibidor de la xantina oxidasa inhibe la síntesis de ácido úrico para reducir un nivel de ácido úrico en la sangre con respecto a la acción de la xantina oxidasa. Es decir; un inhibidor de la oxidasa de xantina es eficaz como agente terapéutico para hiperuricemia y diversas enfermedades causadas por hiperuricemia. Por otra parte, existe la artritis gotosa y tofos gotosos llamados gota como una afección clínica causada por un resultado de la deposición de cristales de urato después de hiperuricemia prolongada. Además, la hiperuricemia se considera importante como un factor de enfermedades del estilo de vida asociado con obesidad, hipertensión, dislipemia y diabetes o síndromes metabólicos, y recientemente, se ha aclarado que la hiperuricemia es un factor de riesgo de daño renal, cálculos urinarios y enfermedades cardiovasculares por estudios epidemiológicos (The Guideline Revising Committee of Japanese Society of Gout and Nucleic Acid Metabolism, ed., Guideline for the management of hyperuricemia and gout, second edition, Medical Review (2010)). Además, un inhibidor de la xantina oxidasa se espera que sea útil para el tratamiento de enfermedades asociadas con especies de oxígeno activo por la actividad inhibidora frente a la generación de especies de oxígeno activo, por ejemplo, para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares a través de la acción de mejora de la función vascular (Circulation. 2006; 114: 2508-2516).

20 Alopurinol y febuxostat se utilizan clínicamente como agente terapéutico para hiperuricemia, pero el alopurinol se ha notificado por tener efectos secundarios, tales como síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, trastorno hepático y disfunción renal (Nippon Rinsho, 2003; 61, Suppl 1: 197-201).

30 Como compuesto que tiene una actividad inhibidora de la xantina oxidasa, se notifica por ejemplo un derivado de 2-feniltiazol (PTL 1 a 3).

Por otra parte, en PTL 4 y 5, se notifica un derivado de ácido carboxílico y ditiazol que tiene un anillo de benceno en el centro. Es más, en PTL 6 y 7, se notifica un derivado de ácido carboxílico y bifenil tiazol.

**Listado de referencias****Literatura de patente**

35 [PTL 1] Publicación internacional número 92/09279

[PTL 2] Patente japonesa abierta a inspección pública número 2002-105067

[PTL 3] Publicación internacional número 96/31211

[PTL 4] Publicación internacional número 2011/139886

[PTL 5] Publicación internacional número 2011/101867

40 [PTL 6] Publicación internacional número 2010/018458

[PTL 7] Publicación internacional número 2010/128163

**Compendio de la invención****Problema técnico**

45 Un objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto novedoso y un cristal del mismo útil como agente terapéutico o agente profiláctico para enfermedades asociadas a xantina oxidasa tales como gota, hiperuricemia, síndrome de lisis tumoral, cálculos urinarios, hipertensión, dislipemia, diabetes, enfermedades cardiovasculares tales como arteriosclerosis o insuficiencia cardíaca, enfermedades renales tales como nefropatía diabética, enfermedades respiratorias tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades intestinales inflamatorias o enfermedades autoinmunes. Además, otro objeto es proporcionar un método de producir de manera reproducible el

crystal que es químicamente estable y adecuado para un ingrediente farmacéutico activo.

### Solución al problema

5 Como resultado de estudios serios con los objetos anteriores, los presentes inventores han hallado que el ácido 4-metil-2-[4-(2-metilpropoxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxílico (en lo sucesivo, también referido como compuesto (I)) tiene un excelente efecto reductor de ácido úrico como inhibidor de xantina oxidasa, es capaz de cristalización y existe como al menos tres tipos de organismos polimorfos cristalinos. Además, los presentes inventores han hallado que los polimorfos cristalinos pueden ser producidos de forma selectiva. Es más, los presentes inventores han hallado que sodio 4-metil-2-[4-(2-metilpropoxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxilato (en lo sucesivo, también referido compuesto (II)) tiene un excelente efecto reductor de ácido úrico como inhibidor de xantina oxidasa y que el compuesto (II) puede ser cristalizado.

10 Es decir, la presente invención proporciona lo siguiente.

[1] Un cristal de ácido 4-metil-2-[4-(2-metilpropoxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxílico;

[2] El cristal según [1], en donde el cristal tiene una forma cristalina A;

15 [3] El cristal según [2], en donde el cristal tiene picos característicos en ángulos de difracción de  $2\theta = 8,6^\circ, 10,2^\circ, 13,3^\circ, 14,4^\circ, 18,5^\circ, 19,9^\circ, 21,8^\circ, 25,1^\circ, 25,6^\circ, 26,6^\circ, 27,1^\circ$  y  $29,5^\circ$  en su espectro de difracción de rayos X en polvo;

[4] El cristal según [2], en donde su espectro de difracción de rayos X en polvo tiene un patrón que se muestra en la Fig. 1;

20 [5] El cristal según [2], en donde el cristal tiene picos característicos en los desplazamientos químicos de 116,3 ppm, 117,6 ppm, 120,0 ppm, 123,6 ppm, 125,9 ppm, 127,4 ppm, 143,7 ppm, 151,8 ppm, 161,1 ppm, 162,3 ppm y 165,5 ppm en su espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN en estado sólido;

[6] El cristal según [2], en donde su espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN en estado sólido tiene un patrón que se muestra en la Fig. 5;

[7] El cristal según [2], en donde el cristal tiene picos característicos en los números de onda de  $745\text{ cm}^{-1}, 822\text{ cm}^{-1}, 889\text{ cm}^{-1}, 975\text{ cm}^{-1}, 997\text{ cm}^{-1}, 1611\text{ cm}^{-1}$  y  $1705\text{ cm}^{-1}$  en su espectro de absorción infrarrojo (método de KBr);

[8] El cristal según [2], en donde su espectro de absorción infrarrojo tiene un patrón que se muestra en la Fig. 8;

25 [9] El cristal según [2], en donde su pico exotérmico en análisis termogravimétrico/ térmico diferencial se encuentra a  $222\text{ }^\circ\text{C}$ ;

[10] El cristal según [1], en donde el cristal tiene una forma cristalina B;

[11] El cristal según [10], en donde el cristal tiene picos característicos en ángulos de difracción de  $2\theta = 10,1^\circ, 12,6^\circ, 13,1^\circ, 14,0^\circ, 18,6^\circ, 24,2^\circ, 25,2^\circ, 25,7^\circ, 27,2^\circ$  y  $30,5^\circ$  en su espectro de difracción de rayos X en polvo;

30 [12] El cristal según [10], en donde su espectro de difracción de rayos X en polvo tiene un patrón que se muestra en la Fig. 2;

[13] El cristal según [10], en donde el cristal tiene picos característicos en los desplazamientos químicos de 115,4 ppm, 118,0 ppm, 119,8 ppm, 123,2 ppm, 126,4 ppm, 129,1 ppm, 142,7 ppm, 151,2 ppm, 160,9 ppm y 166,6 ppm en su espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN en estado sólido;

35 [14] El cristal según [10], en donde su espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN en estado sólido tiene un patrón que se muestra en la Fig. 6;

[15] El cristal según [10], en donde el cristal tiene picos característicos en los números de onda de  $744\text{ cm}^{-1}, 810\text{ cm}^{-1}, 972\text{ cm}^{-1}, 997\text{ cm}^{-1}, 1005\text{ cm}^{-1}, 1611\text{ cm}^{-1}$  y  $1710\text{ cm}^{-1}$  en su espectro de absorción infrarrojo (método de KBr);

[16] El cristal según [10], en donde su espectro de absorción infrarrojo (método de KBr) tiene un patrón que se muestra en la Fig. 9;

40 [17] El cristal según [10], en donde su pico exotérmico en análisis termogravimétrico/ térmico diferencial se encuentra a  $225\text{ }^\circ\text{C}$  y es un cristal anhidro;

[18] El cristal según [1], en donde el cristal tiene una forma cristalina C;

[19] El cristal según [18], en donde el cristal tiene picos característicos en ángulos de difracción de  $2\theta = 7,2^\circ, 12,5^\circ, 13,0^\circ, 14,7^\circ, 19,2^\circ, 20,0^\circ, 21,4^\circ, 21,7^\circ, 24,7^\circ$  y  $26,0^\circ$  en su espectro de difracción de rayos X en polvo;

45 [20] El cristal según [18], en donde su espectro de difracción de rayos X en polvo tiene un patrón que se muestra en la Fig. 3;

- [21] El cristal según [18], en donde el cristal tiene picos característicos en los desplazamientos químicos de 116,1 ppm, 119,6 ppm, 123,1 ppm, 126,1 ppm, 127,1 ppm, 130,0 ppm, 143,6 ppm, 150,3 ppm, 158,3 ppm, 160,7 ppm, 163,9 ppm, 165,5 ppm y 167,0 ppm en su espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN en estado sólido;
- [22] El cristal según [18], en donde su espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN en estado sólido tiene un patrón que se muestra en la Fig. 7;
- 5 [23] El cristal según [18], en donde el cristal tiene picos característicos en los números de onda de  $745\text{ cm}^{-1}$ ,  $751\text{ cm}^{-1}$ ,  $809\text{ cm}^{-1}$ ,  $820\text{ cm}^{-1}$ ,  $971\text{ cm}^{-1}$ ,  $1006\text{ cm}^{-1}$ ,  $1613\text{ cm}^{-1}$ ,  $1682\text{ cm}^{-1}$  y  $1710\text{ cm}^{-1}$  en su espectro de absorción infrarrojo (método de KBr);
- [24] El cristal según [18], en donde su espectro de absorción infrarrojo (método de KBr) tiene un patrón que se muestra en la Fig. 10;
- 10 [25] El cristal según [18], en donde su pico exotérmico se encuentra a  $88\text{ }^{\circ}\text{C}$  y su pico exotérmico se encuentra a  $225\text{ }^{\circ}\text{C}$  en un análisis termogravimétrico/ térmico diferencial;
- [26] Sodio 4-metil-2-[4-(2-metilpropoxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxilato;
- [27] Un cristal del compuesto según [26];
- 15 [28] El cristal según [27], en donde el cristal tiene picos característicos en ángulos de difracción de  $2\theta = 7,2^{\circ}$ ,  $10,9^{\circ}$ ,  $13,3^{\circ}$ ,  $15,9^{\circ}$ ,  $18,2^{\circ}$ ,  $20,8^{\circ}$ ,  $22,1^{\circ}$ ,  $25,2^{\circ}$ ,  $26,1^{\circ}$  y  $29,1^{\circ}$  en su espectro de difracción de rayos X en polvo;
- [29] El cristal según [27], en donde su espectro de difracción de rayos X en polvo tiene un patrón que se muestra en la Fig. 4;
- [30] El cristal según [27], en donde su pico exotérmico en análisis termogravimétrico/ térmico diferencial se encuentra a  $281\text{ }^{\circ}\text{C}$ ;
- 20 [31] Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o el cristal del mismo según uno cualquiera de [1] a [30] y un vehículo farmacéuticamente aceptable;
- [32] Un inhibidor de la xantina oxidasa que comprende el compuesto o el cristal del mismo según uno cualquiera de [1] a [30] como principio activo;
- 25 [33] Un agente terapéutico o profiláctico para una o más enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en gota, hiperuricemia, síndrome de lisis tumoral, cálculos urinarios, hipertensión, dislipemia, diabetes, enfermedades cardiovasculares, enfermedades renales, enfermedades respiratorias, enfermedades intestinales inflamatorias y enfermedades autoinmunes, que comprende el comprenden el compuesto o el cristal del mismo según cualquiera de [1] a [30] como principio activo;
- 30 [34] Un método de producción de la forma cristalina A de ácido 4-metil-2-[4-(2-metilpropoxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxílico; que comprende las etapas que consisten en:
- suspender un éster alquílico de ácido 4-metil-2-[4-(2-metilpropoxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxílico en un disolvente y realizar hidrólisis por medio de adición de una solución acuosa de una base de la misma y
- neutralizar el producto de reacción;
- 35 [35] El método de producción según [34], que comprende además la etapa que consiste en añadir agua al producto neutralizado y agitarlo;
- [36] Un método de producción de la forma cristalina B de ácido 4-metil-2-[4-(2-metilpropoxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxílico, que comprende la etapa que consiste en suspender la forma cristalina A de ácido 4-metil-2-[4-(2-metilpropoxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxílico en un disolvente;
- 40 [37] El método de producción según [36], que comprende además la etapa que consiste en calentar la suspensión;
- [38] El método de producción del cristal según [36] o [37], en donde el disolvente se selecciona del grupo que consiste en éteres, cetonas, ésteres, alcoholes, agua, y una mezcla de disolvente de los mismos; y
- [39] Un método de producción de la forma cristalina C de ácido 4-metil-2-[4-(2-metilpropoxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxílico; que comprende la cristalización de su solución de N,N-dimetilformamida.

#### 45 **Efectos ventajosos de la invención**

La presente invención proporciona cristales de un derivado de azol-benceno, que son útiles como agentes terapéuticos o agentes profilácticos para enfermedades asociadas a xantina oxidasa tales como gota, hiperuricemia, síndrome de lisis tumoral, cálculos urinarios, hipertensión, dislipemia, diabetes, enfermedades cardiovasculares tales como

arteriosclerosis o insuficiencia cardíaca, enfermedades renales tales como nefropatía diabética, enfermedades respiratorias tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades intestinales inflamatorias o enfermedades autoinmunes, y el método de producción de los mismos. El cristal del compuesto (I), o el compuesto (II) o el cristal del mismo puede ser utilizado como ingrediente farmacéutico activo para la producción de un agente farmacéutico. Además, los métodos de la presente invención para producir el cristal del compuesto (I), o el compuesto (II) o el cristal del mismo son adecuados para la producción industrial.

### Breve descripción de los dibujos

- [Fig. 1] La Fig. 1 es un espectro de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina A del compuesto (I).  
 [Fig. 2] La Fig. 2 es un espectro de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina B del compuesto (I).  
 10 [Fig. 3] La Fig. 3 es un espectro de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina C del compuesto (I).  
 [Fig. 4] La Fig. 4 es un espectro de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina A del compuesto (II).  
 [Fig. 5] La Fig. 5 es un espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN de la forma cristalina A del compuesto (I).  
 [Fig. 6] La Fig. 6 es un espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN de la forma cristalina B del compuesto (I).  
 [Fig. 7] La Fig. 7 es un espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN de la forma cristalina C del compuesto (I).  
 15 [Fig. 8] La Fig. 8 es un espectro de absorción infrarrojo (método de KBr) de la forma cristalina A del compuesto (I).  
 [Fig. 9] La Fig. 9 es un espectro de absorción infrarrojo (método de KBr) de la forma cristalina B del compuesto (I).  
 [Fig. 10] La Fig. 10 es un espectro de absorción infrarrojo (método de KBr) de la forma cristalina C del compuesto (I).

### Descripción de las realizaciones

"Xantina oxidasa" se utiliza en un sentido amplio que es una enzima para catalizar una reacción de oxidación de hipoxantina a xantina y además a ácido úrico y en un sentido estricto que es una oxidorreductasa tipo xantina oxidasa que es una de las enzimas que catalizan la misma reacción. En la presente invención, a menos que se especifique lo contrario, "xantina oxidasa" se denomina de forma colectiva a una enzima que cataliza una reacción de oxidación de hipoxantina a xantina y además a ácido úrico. Entre la xantina oxidorreductasa que es responsable de esta reacción, dos tipos de oxidorreductasa tipo oxidasa y oxidorreductasa tipo deshidrogenasa están presentes y ambos tipos se incluyen en la xantina oxidasa de la presente invención. A menos que se especifique lo contrario, "xantina oxidasa" en "actividad inhibidora de la xantina oxidasa", "inhibidor de la xantina oxidasa" y similares también tienen el mismo significado como se definió anteriormente.

Los cristales de la presente invención se caracterizan por el espectro de difracción de rayos X en polvo, el espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN en estado sólido, el espectro de absorción infrarrojo (método de KBr) y/ o el análisis termogravimétrico/ térmico diferencial (TG/ DTA, por sus siglas en inglés) y similares. El espectro de difracción de rayos X en polvo (XRD, por sus siglas en inglés), el espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN en estado sólido y el espectro de absorción infrarrojo (método de KBr) de estos cristales exhiben patrones característicos, y cada cristal tiene valores de ángulo  $2\theta$  de difracción específica. Además, cada uno de estos cristales también exhibe su propio comportamiento térmico característico en análisis en el análisis termogravimétrico/ térmico diferencial (TG/DTA).

35 La forma cristalina A del compuesto (I) tiene picos característicos en ángulos de difracción de  $2\theta = 8,6^\circ, 10,2^\circ, 13,3^\circ, 14,4^\circ, 18,5^\circ, 19,9^\circ, 21,8^\circ, 25,1^\circ, 25,6^\circ, 26,6^\circ, 27,1^\circ$  y  $29,5^\circ$  en su espectro de difracción de rayos X en polvo. Además, la forma cristalina A del compuesto (I) tiene un patrón que se muestra en la Fig. 1 en su espectro de difracción de rayos X en polvo.

40 La forma cristalina A del compuesto (I) tiene picos en los desplazamientos químicos de 116,3 ppm, 117,6 ppm, 120,0 ppm, 123,6 ppm, 125,9 ppm, 127,4 ppm, 143,7 ppm, 151,8 ppm, 161,1 ppm, 162,3 ppm y 165,5 ppm en su espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN en estado sólido. Además, la forma cristalina A del compuesto (I) tiene un patrón que se muestra en la Fig. 5 en su espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN en estado sólido.

45 La forma cristalina A del compuesto (I) tiene picos de absorción en los números de onda de  $745\text{ cm}^{-1}, 822\text{ cm}^{-1}, 889\text{ cm}^{-1}, 975\text{ cm}^{-1}, 997\text{ cm}^{-1}, 1611\text{ cm}^{-1}$  y  $1705\text{ cm}^{-1}$  en su espectro de absorción infrarrojo (método de KBr). Además, la forma cristalina A del compuesto (I) tiene un patrón que se muestra en la Fig. 8 en su espectro de absorción infrarrojo (método de KBr).

La forma cristalina A del compuesto (I) tiene un pico exotérmico a  $222^\circ\text{C}$  en el análisis termogravimétrico/ térmico diferencial (TG/ DTA). La forma cristalina A es un cristal anhidro.

50 La forma cristalina B del compuesto (I) tiene picos característicos en ángulos de difracción de  $2\theta = 10,1^\circ, 12,6^\circ, 13,1^\circ, 14,0^\circ, 18,6^\circ, 24,2^\circ, 25,2^\circ, 25,7^\circ, 27,2^\circ$  y  $30,5^\circ$  en su espectro de difracción de rayos X en polvo. Además, la forma

crystalina B del compuesto (I) tiene un patrón que se muestra en la Fig. 2 en su espectro de difracción de rayos X en polvo.

5 La forma cristalina B del compuesto (I) tiene picos en los desplazamientos químicos de 115,4 ppm, 118,0 ppm, 119,8 ppm, 123,2 ppm, 126,4 ppm, 129,1 ppm, 142,7 ppm, 151,2 ppm, 160,9 ppm y 166,6 ppm en su espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN en estado sólido. Además, la forma cristalina B del compuesto (I) tiene un patrón que se muestra en la Fig. 6 en su espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN en estado sólido.

10 La forma cristalina B del compuesto (I) tiene picos de absorción en los números de onda de  $744\text{ cm}^{-1}$ ,  $810\text{ cm}^{-1}$ ,  $972\text{ cm}^{-1}$ ,  $997\text{ cm}^{-1}$ ,  $1005\text{ cm}^{-1}$ ,  $1611\text{ cm}^{-1}$  y  $1710\text{ cm}^{-1}$  en su espectro de absorción infrarrojo (método de KBr). Además, la forma cristalina B del compuesto (I) tiene un patrón que se muestra en la Fig. 9 en su espectro de absorción infrarrojo (método de KBr).

La forma cristalina B del compuesto (I) tiene un pico exotérmico a  $225\text{ }^\circ\text{C}$  en el análisis termogravimétrico/ térmico diferencial (TG/ DTA). La forma cristalina B es un cristal anhidro.

15 La forma cristalina C del compuesto (I) tiene picos característicos en ángulos de difracción de  $2\theta = 7,2^\circ$ ,  $12,5^\circ$ ,  $13,0^\circ$ ,  $14,7^\circ$ ,  $19,2^\circ$ ,  $20,0^\circ$ ,  $21,4^\circ$ ,  $21,7^\circ$ ,  $24,7^\circ$  y  $26,0^\circ$  en su espectro de difracción de rayos X en polvo. Además, la forma cristalina C del compuesto (I) tiene un patrón que se muestra en la Fig. 3 en su espectro de difracción de rayos X en polvo.

20 La forma cristalina C del compuesto (I) tiene picos en los desplazamientos químicos de 116,1 ppm, 119,6 ppm, 123,1 ppm, 126,1 ppm, 127,1 ppm, 130,0 ppm, 143,6 ppm, 150,3 ppm, 158,3 ppm, 160,7 ppm, 163,9 ppm, 165,5 ppm y 167,0 ppm en su espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN en estado sólido. Además, la forma cristalina C del compuesto (I) tiene un patrón que se muestra en la Fig. 7 en su espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN en estado sólido.

La forma cristalina C del compuesto (I) tiene picos de absorción en los números de onda de  $745\text{ cm}^{-1}$ ,  $751\text{ cm}^{-1}$ ,  $809\text{ cm}^{-1}$ ,  $820\text{ cm}^{-1}$ ,  $971\text{ cm}^{-1}$ ,  $1006\text{ cm}^{-1}$ ,  $1613\text{ cm}^{-1}$ ,  $1682\text{ cm}^{-1}$  y  $1710\text{ cm}^{-1}$  en su espectro de absorción infrarrojo (método de KBr). Además, la forma cristalina C del compuesto (I) tiene un patrón que se muestra en la Fig. 10 en su espectro de absorción infrarrojo (método de KBr).

25 La forma cristalina C del compuesto (I) tiene un pico endotérmico a  $88\text{ }^\circ\text{C}$  y un pico exotérmico a  $225\text{ }^\circ\text{C}$  en el análisis termogravimétrico/ térmico diferencial (TG/ DTA). Se considera la forma cristalina C para formar un solvato con dimetilformamida en una relación de 1:1.

30 La forma cristalina A del compuesto (II) tiene picos característicos en ángulos de difracción de  $2\theta = 7,2^\circ$ ,  $10,9^\circ$ ,  $13,3^\circ$ ,  $15,9^\circ$ ,  $18,2^\circ$ ,  $20,8^\circ$ ,  $22,1^\circ$ ,  $25,2^\circ$ ,  $26,1^\circ$  y  $29,1^\circ$  en su espectro de difracción de rayos X en polvo. Además, la forma cristalina A del compuesto (II) tiene un patrón que se muestra en la Fig. 4 en su espectro de difracción de rayos X en polvo y tiene un pico exotérmico a  $281\text{ }^\circ\text{C}$  en el análisis termogravimétrico/ térmico diferencial (TG/ DTA). La forma cristalina A es un cristal anhidro.

35 Como se emplea en esta memoria, "picos característicos" significa picos principales y picos únicos que se observan tanto en el espectro de difracción de rayos X en polvo, en el espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN en estado sólido, como en el espectro de absorción infrarrojo (método de KBr) de cada polimorfo de cristal. Los cristales identificados por los ángulos de difracción de la presente invención también incluyen picos distintos de los observados como los picos característicos descritos anteriormente.

40 La posición y la intensidad relativa del ángulo de difracción de  $2\theta$  en el espectro de difracción de rayos X en polvo pueden variar ligeramente dependiendo de las condiciones de medición, y por lo tanto, incluso si  $2\theta$  tiene una ligera diferencia, la identidad de una forma cristalina debe ser reconocida haciendo una referencia apropiada al patrón del espectro completo. Los cristales en el intervalo de tales errores también se incluyen en la presente invención. Los errores en  $2\theta$  pueden estar, por ejemplo, en el intervalo de  $\pm 0,5^\circ$  o  $\pm 0,2^\circ$ . En otras palabras, los cristales identificados por los anteriores ángulos de difracción también incluyen aquellos que tienen ángulos de difracción dentro del intervalo de error de  $\pm 0,5^\circ$  o  $\pm 0,2^\circ$ .

45 En general, los errores pueden surgir también en los desplazamientos químicos en el espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN en estado sólido. Tales errores están en el intervalo, por ejemplo, de  $\pm 0,25\text{ ppm}$ , y normalmente  $\pm 0,5\text{ ppm}$ . En otras palabras, los cristales identificados por los anteriores desplazamientos químicos también incluyen aquellos que tienen desplazamientos químicos dentro del intervalo de error de  $\pm 0,25\text{ ppm}$  o  $\pm 0,5\text{ ppm}$ .

50 En general, los errores pueden surgir también en los picos de absorción en el espectro de absorción infrarrojo (método de KBr). Tales errores están en el intervalo, por ejemplo, de  $\pm 2\text{ cm}^{-1}$ , y normalmente  $\pm 5\text{ cm}^{-1}$ . En otras palabras, los cristales identificados por los anteriores números de onda también incluyen aquellos que tienen números de onda dentro del intervalo de error de  $\pm 2\text{ cm}^{-1}$  o  $\pm 5\text{ cm}^{-1}$ .

55 En el análisis termogravimétrico/ térmico diferencial (TG/ DTA), un "pico exotérmico" y un "pico endotérmico" se definen como la temperatura en el punto de partida de un pico y significan la temperatura inicial exotérmica y endotérmica determinada por extrapolación. El "pico exotérmico" y el "pico endotérmico" en el TG/ DTA pueden variar un poco en

función de las condiciones de medición. Por ejemplo, se considera que el error está en el intervalo de  $\pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$  o  $\pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ . En otras palabras, los cristales identificados por los picos anteriores también incluyen aquellos que tienen picos en el intervalo de error de  $\pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$  o  $\pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

5 Es más, para el espectro de difracción de rayos X en polvo, el espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN en estado sólido, el espectro de absorción infrarrojo (método de KBr) y TG/ DTA, la diferencia entre los valores medidos para un material de referencia de cristales, por ejemplo, cada cristal obtenido por el método descrito en los presentes ejemplos y los valores numéricos descritos en la presente solicitud pueden ser aceptados como los errores de medición. Es decir, los cristales que tienen los mismos ángulos de difracción, desplazamientos químicos, picos de absorción infrarrojo o picos exotérmicos y endotérmicos en el intervalo de errores determinados por tales métodos se incluyen en los cristales de la presente invención.

Una forma cristalina A del compuesto (I) se produce por un método, que comprende las etapas que consisten en:

suspender un éster alquílico del compuesto (I) en un disolvente y realizar hidrólisis por medio de adición de una solución de una base de la misma; y

neutralizar el producto de reacción.

15 Además, el método de producción de la forma cristalina A del compuesto (I) puede comprender además una etapa que consiste en añadir agua a la sustancia neutralizada y una etapa posterior que consiste en agitar la solución de reacción.

20 El disolvente utilizado para suspender un éster alquílico del compuesto (I) incluye, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxi etano, 1,2-dietoxi etano y metil terc-butil éter, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano y cloroformo; alcoholes tales como metanol, etanol, 2-propanol butanol, hexafluoro-2-propanol y trifluoroetanol; N,N-dimetilformamida (DMF); N,N-dimetilacetamida (DMA); N-metilpirrolidona; dimetilsulfóxido (DMSO); acetonitrilo; acetona; acetato de etilo; agua, y un disolvente mezclado de los mismos. Un disolvente preferido es un éter o un alcohol, agua o un disolvente mezclado de los mismos.

25 Ejemplos de un éster alquílico del compuesto (I) incluyen preferentemente un éster alquílico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y más preferentemente un éster etílico. En este caso, un éster alquílico se refiere a un éster de hidrocarburo saturado alifático lineal o ramificado. Ejemplos específicos de un éster alquílico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono incluyen un éster metílico, un éster etílico, un éster isopropílico y un éster t-butílico.

30 La reacción de hidrólisis del éster alquílico del compuesto (I) respecto del compuesto (I) prosigue por la suspensión del éster alquílico del compuesto (I) en el disolvente mencionado anteriormente (por ejemplo, en una cantidad de 15 veces la cantidad del éster alquílico) y acto seguido por el sometimiento de la suspensión a una reacción con una base en una cantidad equivalente o ligeramente excesiva en relación con el éster alquílico. Ejemplos de bases preferidas incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de litio. La reacción prosigue en el intervalo entre  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se realiza preferentemente en el intervalo entre  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

35 Tras la reacción de hidrólisis, el producto de la reacción es neutralizado al hacer reaccionar la base utilizada con un ácido en una cantidad equivalente o ligeramente excesiva en relación con la base utilizada. Un ejemplo de un ácido preferido incluye ácido clorhídrico. La reacción de neutralización prosigue en el intervalo entre  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se realiza preferentemente en el intervalo entre  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

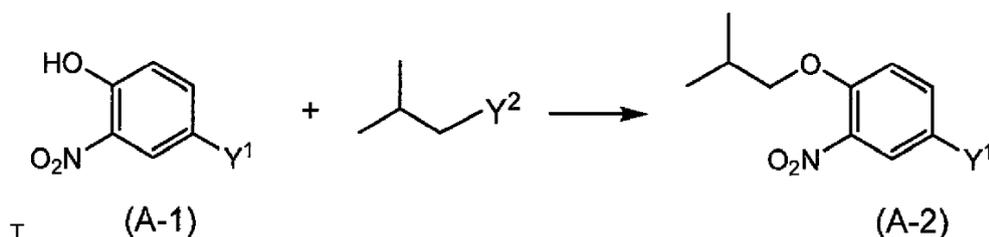
40 Posteriormente, se añade agua (por ejemplo, en una cantidad de 5 veces la cantidad del éster alquílico) al producto de la reacción neutralizada y la mezcla se agita durante una hora, y acto seguido el precipitado es filtrado y secado para obtener cristales. Aunque la cantidad del disolvente, la cantidad de agua añadida, las condiciones de agitación y el tiempo hasta la separación por filtrado no están particularmente limitados, ya que estas condiciones pueden tener una influencia en el rendimiento de cristales, la pureza química, el diámetro de partículas y la distribución del tamaño de partículas, estas condiciones se combinan preferentemente y se establecen según el fin. La filtración puede realizarse mediante un método usual, por ejemplo, filtración natural, filtración por presión, filtración al vacío, o separación por centrifugación. El secado puede realizarse mediante un método usual, por ejemplo, pueden utilizarse secado natural, secado al vacío, secado por calentamiento y secado por calentamiento al vacío.

45 Un éster alquílico del compuesto (I) puede ser sintetizado por uno cualquiera de los métodos, por ejemplo, por los siguientes métodos.

50

**Síntesis del compuesto (A-2)**

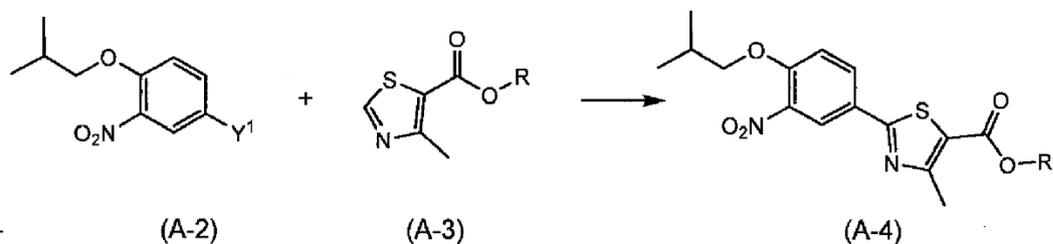
[Química 1]

(en donde Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup> representan un grupo saliente).

Ejemplos de un grupo saliente representado por Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup> incluyen un átomo de halógeno, un grupo metansulfoniloxi, un grupo p-toluensulfoniloxi, un grupo trifluorometansulfoniloxi y similares. La reacción es un método para sintetizar un compuesto (A-2) por una reacción de un reactivo alquilante que tiene un grupo saliente con un grupo hidroxilo fenólico en un compuesto (A-1) en presencia de una base. Ejemplos de la base que se va a utilizar incluyen una sal inorgánica como hidruro de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio; un alcóxido de metal como etóxido de sodio, metóxido de sodio y t-butoxido de potasio; y una amina orgánica tal como trietilamina, piridina, 4-aminopiridina, N-etil-N,N-diisopropilamina (DIPEA) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno (DBU). La reacción se realiza al hacer reaccionar el compuesto (A-1) con una base en una cantidad equivalente o ligeramente excesiva en relación con el compuesto (A-1) en un disolvente inactivo a la reacción en el intervalo entre 0 ° y 140 °C, al añadir posteriormente un reactivo alquilante en una cantidad equivalente o excesiva en relación con el compuesto (A-1), y reaccionando en general durante 0,5 a 16 horas. La reacción se realiza preferentemente bajo una atmósfera de gas inerte como nitrógeno. En este caso, el disolvente incluye, aunque no se limita particularmente, por ejemplo, a éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxi etano y 1,2-dietoxi etano; N,N-dimetilformamida (DMF); N-metilpirrolidona; dimetilsulfóxido (DMSO); agua; y un disolvente mezclado de los mismos.

**Síntesis del compuesto (A-4)**

[Química 2]

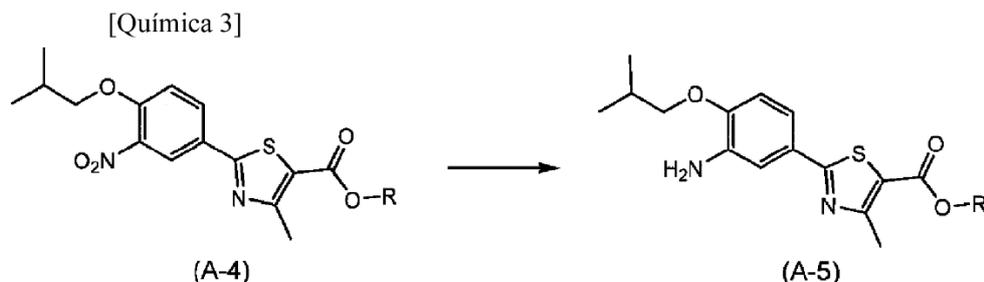


(en donde R representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono).

El método de síntesis es un método para sintetizar un compuesto (A-4) por acoplamiento de compuestos (A-2) y (A-3) entre sí. Ejemplos de un grupo saliente representado por Y<sup>1</sup> incluyen un átomo de halógeno, un grupo metansulfoniloxi, un grupo p-toluensulfoniloxi y un grupo trifluorometansulfoniloxi. La reacción se realiza por reacción de los compuestos (A-2) y (A-3) utilizando una cantidad excesiva o equivalente de un compuesto en relación con el otro en un disolvente inactivo a la reacción en presencia de una base y un catalizador de metal de transición, por adición de un ligando, un ácido carboxílico y una sal de cobre monovalente o divalente cuando sea necesario, en el intervalo entre temperatura ambiente y una temperatura de reflujo generalmente durante 0,5 horas a 2 días. La reacción se realiza preferentemente bajo una atmósfera de gas inerte como nitrógeno. En este caso, el disolvente incluye, aunque no está particularmente limitado, por ejemplo, a hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxi etano y 1,2-dietoxi etano; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano y cloroformo; alcoholes tales como metanol, etanol, 2-propanol y butanol; N,N-dimetilformamida (DMF); N-metilpirrolidona; dimetilsulfóxido (DMSO); agua; y un disolvente mezclado de los mismos. Ejemplos de la base incluyen hidruro de litio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, fluoruro de potasio, fluoruro de cesio, fosfato tripotásico, acetato de sodio y acetato de potasio; una sal de metal de un alcóxido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (sal de litio, sal de sodio, sal de potasio y sal de magnesio); una sal de metal de un anión alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (sal de litio, sal de sodio, sal de potasio y sal de magnesio); sal de amonio tetra(alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono) (fluoruro, cloruro y bromuro); diisopropiletilamina; tributilamina; N-metilmorfolina; diazabicycloundeceno; diazabicyclooctano; e imidazol. Ejemplos del catalizador de metal de transición incluyen cobre, paladio, cobalto, hierro, rodio, rutenio e iridio. Ejemplos del ligando

incluyen tri(t-butil)fosfina; tri(ciclohexil)fosfina, t-butildiciclohexilfosfina, di(t-butil)ciclohexilfosfina y di(t-butil)metilfosfina. Ejemplos de sal de cobre monovalente o divalente incluyen cloruro de cobre (I), bromuro de cobre (I), yoduro de cobre (I), acetato de cobre (I), fluoruro de cobre (II), cloruro de cobre (II), bromuro de cobre (II), yoduro de cobre (II), acetato de cobre (II), un hidrato de los mismos y una mezcla de los mismos. Ejemplos del ácido carboxílico incluyen ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido n-butírico, ácido isobutírico, ácido pentanoico, ácido isopentanoico, ácido pivalico y ácido trifluoroacético.

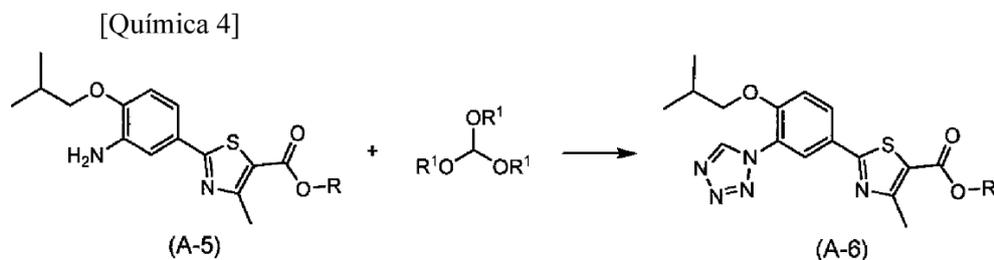
#### Síntesis del compuesto (A-5)



(en donde R representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono).

El método de síntesis es un método para sintetizar un compuesto (A-5) por la reducción de un grupo nitro del compuesto (A-4). La reacción se realiza por reacción el compuesto (A-4) bajo una atmósfera de gas hidrógeno en un disolvente inactivo a la reacción en presencia de un catalizador de metal de transición en el intervalo entre temperatura ambiente y una temperatura de reflujo generalmente durante 0,5 horas a 2 días. En este caso, el disolvente incluye, aunque no está particularmente limitado, por ejemplo, a hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxi etano y 1,2-dietoxi etano; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano y cloroformo; alcoholes tales como metanol, etanol, 2-propanol y butanol; N,N-dimetilformamida (DMF); N-metilpirrolidona; dimetilsulfóxido (DMSO); acetato de etilo y un disolvente mezclado de los mismos. Ejemplos preferentes del catalizador de metal de transición incluyen paladio-carbono, hidróxido de paladio, negro de paladio, platino-carbono, níquel Raney y similares.

#### Síntesis del compuesto (A-6)



(en donde R y R<sup>1</sup> representan independientemente un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono).

El método de síntesis es un método para sintetizar un anillo de tetrazol haciendo reaccionar el compuesto (A-5) con un ortoformato y un compuesto azida. La reacción se realiza por reacción del compuesto (A-5), un ortoformato y un compuesto azida utilizando una cantidad excesiva o equivalente de uno de los compuestos en relación con el otro en un disolvente inactivo a la reacción en presencia de un ácido en el intervalo entre temperatura ambiente y una temperatura de reflujo generalmente durante 0,5 horas a 2 días. La reacción se realiza preferentemente bajo una atmósfera de gas inerte tal como nitrógeno. Ejemplos de ortoformato incluyen ortoformato de trimetilo y ortoformato de trietilo. Además, ejemplos del compuesto azida incluyen azida de sodio y sililazida de trimetilo. Ejemplos del ácido que se va a utilizar incluyen un ácido orgánico tal como ácido fórmico y ácido acético, un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico, y un ácido de Lewis tal como un triflato de indio, triflato de iterbio, triflato de zinc y tricloroindio. El disolvente que se va a utilizar para estas reacciones incluye, aunque no está particularmente limitado, por ejemplo, a benceno, tolueno, diclorometano, dicloroetano, cloroformo, tetracloruro de carbono, éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxi etano, 1,2-dietoxi etano, N,N-dimetilformamida (DMF); N-metilpirrolidona; dimetilsulfóxido (DMSO) y un disolvente de los mismos, y un ácido tal como ácido acético pueden utilizarse como un disolvente.

Los compuestos intermedios de la reacción pueden purificarse por un método usual tal como recristalización, reprecipitación y varios métodos de cromatografía, si es necesario, durante el procedimiento de síntesis.

Un cristal B del compuesto (I) puede ser producido por un método que comprende una etapa que consiste en suspender un cristal A del compuesto (I) en un disolvente.

Además, un método de producción del cristal B del compuesto (I) puede comprender además una etapa que consiste en calentar posteriormente la solución de reacción.

En la producción del cristal B del compuesto (I), ejemplos del disolvente para suspender el cristal A incluyen: hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, 1,2-dietoxi etano y metil terc-butil éter; cetonas tales como acetona y 2-butanona, ésteres tales como acetato de etilo y acetato de isobutilo; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano y cloroformo; alcoholes tales como metanol, etanol, 2-propanol, butanol, hexafluoro-2-propanol y trifluoroetano; N,N-dimetilformamida (DMF); N,N-dimetilactamida (DMA); N-metilpirrolidona; dimetilsulfóxido (DMSO); acetonitrilo; acetona; acetato de etilo; metil etil cetona; agua; o un disolvente mezclado de los mismos. Ejemplos preferidos del disolvente incluyen éteres, cetonas, ésteres, alcoholes, agua o un disolvente mezclado de los mismos.

La conversión del cristal A del compuesto (I) en el cristal B del compuesto (I) procede por medio de la suspensión del cristal A del compuesto (I) en el disolvente anterior (por ejemplo, 5 a 60 veces la cantidad del cristal A del compuesto (I)) y luego por calentamiento a reflujo de la solución de reacción durante 6 horas.

Posteriormente, tras la agitación de la solución de reacción a 25 °C, el precipitado es filtrado y secado para obtener cristales. Aunque la cantidad del disolvente, el tiempo de calentamiento, las condiciones de agitación y el tiempo hasta la separación por filtrado no están particularmente limitados, ya que estas condiciones pueden tener una influencia en el rendimiento de cristales, la pureza química, el diámetro de partículas y la distribución del tamaño de partículas, estas condiciones se combinan preferentemente y se establecen según el fin. La filtración puede realizarse mediante un método usual, por ejemplo, filtración natural, filtración por presión, filtración al vacío, o separación por centrifugación. El secado puede realizarse mediante un método usual, por ejemplo, secado natural, secado al vacío, secado por calentamiento y secado por calentamiento al vacío.

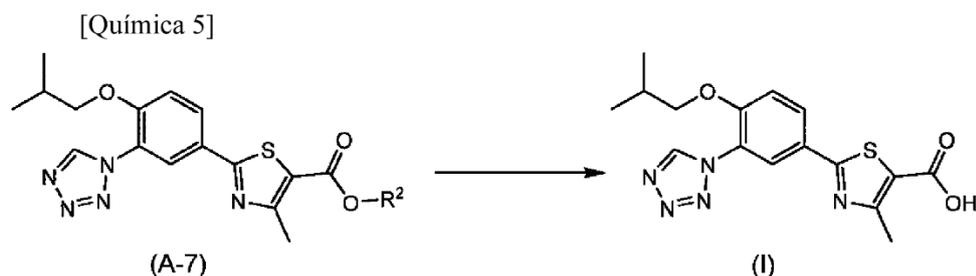
Un cristal C del compuesto (I) se obtiene por cristalización del compuesto (I) utilizando un disolvente de N,N-dimetilformamida.

Una solución de reacción se prepara por adición de N,N-dimetilformamida (por ejemplo, 10 veces la cantidad del compuesto (I)) respecto del compuesto (I) y disolución de la mezcla por calentamiento y agitación a 80 °C. La reacción se enfría en el intervalo entre 20 °C y 30 °C y se agita durante dos horas. El precipitado se filtra y el producto filtrado se lava con etanol (por ejemplo, utilizando 10 veces la cantidad del compuesto (I)). El líquido madre se permite seguir en el intervalo entre 20 °C y 30 °C durante 7 días y el precipitado es filtrado y secado para obtener cristales. Aunque el disolvente, las condiciones de agitación y el tiempo hasta la separación por filtrado no están particularmente limitados, ya que estas condiciones pueden tener una influencia en el rendimiento de cristales, la pureza química, el diámetro de partículas y la distribución del tamaño de partículas, estas condiciones se combinan preferentemente y se establecen según el fin. La filtración puede realizarse mediante un método usual, por ejemplo, filtración natural, filtración por presión, filtración al vacío, o separación por centrifugación. El secado puede realizarse mediante un método usual, por ejemplo, secado natural, secado al vacío, secado por calentamiento y secado por calentamiento al vacío.

Un cristal C del compuesto (I) puede ser producido por un método que comprende una etapa que consiste en suspender un cristal B del compuesto (I) en un disolvente.

Una solución mezclada (por ejemplo, 10 veces la cantidad del compuesto (I)) de N,N-dimetilformamida y acetato de etilo en una relación de 1:1 se añade al cristal B del compuesto (I), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 14 días. La solución resultante se filtra y el producto filtrado se seca a temperatura ambiente para obtener cristales. Aunque el disolvente, las condiciones de agitación y el tiempo hasta la separación por filtrado no están particularmente limitados, ya que estas condiciones pueden tener una influencia en el rendimiento de cristales, la pureza química, el diámetro de partículas y la distribución del tamaño de partículas, estas condiciones se combinan preferentemente y se establecen según el fin. La filtración puede realizarse mediante un método usual, por ejemplo, filtración natural, filtración por presión, filtración al vacío, o separación por centrifugación. El secado puede realizarse mediante un método usual, por ejemplo, secado natural, secado al vacío, secado por calentamiento y secado por calentamiento al vacío.

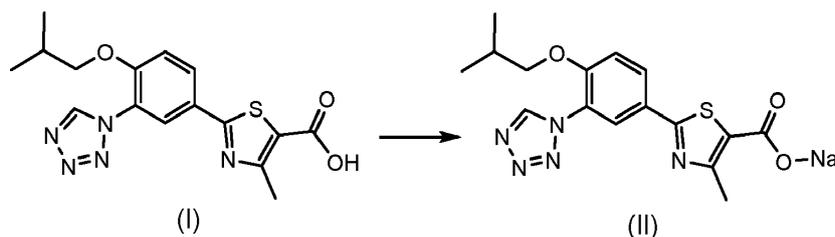
El compuesto (I) puede producirse, por ejemplo, por el siguiente método.



(en el que R<sup>2</sup> representa un grupo protector de un grupo carboxilo).

El método de síntesis es un método para sintetizar un compuesto (I) por desprotección de un grupo protector R<sup>2</sup> del compuesto (A-7) con un ácido, una base o similares. El término "un grupo protector de un grupo carboxilo" es, por ejemplo, un grupo protector general de un grupo carboxilo, que se describe en PROTECTIVE GROUPS en ORGANIC SYNTHESIS, THIRD EDITION, H John Wiley & Sons, Inc. y ejemplos del grupo protector incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo, un grupo heptilo, un grupo t-butilo, un grupo metoximetilo, un grupo metiltiometil, un grupo metoxietoximetil, un grupo metoxietil, un grupo bencilo y similares. El compuesto (A-7) puede ser sintetizado por un método en el que R es reemplazado con R<sup>2</sup> en el método de síntesis del compuesto (A-6). La reacción se realiza por reacción del compuesto (A-7) con una cantidad excesiva o equivalente de un ácido o una base en relación al compuesto en un disolvente inactivo a la reacción en el intervalo entre temperatura ambiente y una temperatura de reflujo generalmente durante 0,5 horas a 5 días. En este caso, el disolvente incluye, aunque no está particularmente limitado, por ejemplo, a hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxi etano y 1,2-dietoxi etano; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano y cloroformo; alcoholes tales como metanol, etanol, 2-propanol y butanol; N,N-dimetilformamida (DMF); N-metilpirrolidona; dimetilsulfóxido (DMSO); agua; y un disolvente mezclado de los mismos. Ejemplos del ácido incluyen un ácido inorgánico tal como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico o una solución obtenida por dilución de estos ácidos con agua o un disolvente orgánico. Ejemplos de la base incluyen una base inorgánica tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, carbonato de sodio y carbonato de potasio; un alcóxido de metal tal como etóxido de sodio y metóxido de sodio; o una solución obtenida por dilución de estas bases con agua o un disolvente orgánico. Cuando se utiliza una base para desprotección, el compuesto (I) se obtiene mediante la adición de un ácido a la solución de reacción y neutralizarlo. Los ácidos ejemplificados anteriores pueden utilizarse para la neutralización. El compuesto (I) obtenido puede purificarse por un método usual tal como recristalización, reprecipitación y varios métodos de cromatografía, si es necesario.

Un cristal A del compuesto (II) puede producirse, por ejemplo, por el siguiente método.



El compuesto (II) se puede producir por un método que comprende una etapa que consiste en suspender el compuesto (I) en un disolvente y añadir hidróxido de sodio. Además, el método puede comprender además una etapa que consiste en agitar la solución de reacción. El disolvente para suspender el compuesto (I) incluye, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxi etano y 1,2-dietoxi etano; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano y cloroformo; alcoholes tales como metanol, etanol, 2-propanol y butanol; N,N-dimetilformamida (DMF); N-metilpirrolidona; dimetilsulfóxido (DMSO); agua; y un disolvente mezclado de los mismos. Disolventes preferidos son éteres o alcoholes, agua o un disolvente mezclado de los mismos. La formación de sal del compuesto (I) al compuesto (II) prosigue con la suspensión del compuesto (I) en el disolvente mencionado anteriormente (por ejemplo, 10 veces la cantidad del ácido carboxílico) y acto seguido con la reacción del compuesto (I) con una cantidad equivalente o ligeramente excesiva de hidróxido de sodio en relación con el compuesto (I). La reacción prosigue en el intervalo entre 0 °C y 100 °C, pero se lleva a cabo preferentemente en el intervalo entre 0 °C y 30 °C.

Posteriormente, la mezcla se agita durante una hora, y luego el precipitado es filtrado y secado para obtener cristales. Aunque la cantidad del disolvente, la cantidad de agua añadida, las condiciones de agitación y el tiempo hasta la separación por filtrado no están particularmente limitados, ya que estas condiciones pueden tener una influencia en el rendimiento de cristales, la pureza química, el diámetro de partículas y la distribución del tamaño de partículas, estas condiciones se combinan preferentemente y se establecen según el fin. La filtración puede realizarse mediante un método usual, por ejemplo, filtración natural, filtración por presión, filtración al vacío, o separación por centrifugación. El secado puede realizarse mediante un método usual, por ejemplo, secado natural, secado al vacío, secado por calentamiento y secado por calentamiento al vacío.

Los compuestos intermedios de la reacción pueden purificarse por un método usual tal como recristalización, reprecipitación y varios métodos de cromatografía, si es necesario, durante el procedimiento de síntesis.

Aunque los cristales de la presente invención pueden identificarse por un espectro de difracción de rayos X en polvo característico, un espectro de <sup>13</sup>C RMN en estado sólido, un espectro de absorción infrarrojo (método de KBr) o análisis/ termogravimétrico/ térmico diferencial (TG/ DTA), cuando están presentes otras formas de cristal, no se hace referencia a la tasa de incorporación de los mismos. Cuando solo se obtiene una forma específica del cristal, al menos la incorporación de otras formas cristalinas puede ser aceptada a un grado que no puede ser detectado por estos

métodos de medición. Además, cuando se utiliza una forma específica de cristal como ingrediente farmacéutico activo para un agente farmacéutico, no significa que la inclusión de las otras formas de cristales sea inaceptable.

Cada cristal de la presente invención puede utilizarse como ingrediente farmacéutico activo. Además, no solo puede utilizarse una forma de cristales sino que también puede utilizarse una mezcla de dos o más formas de cristales.

- 5 En la presente invención, los cristales del compuesto (I) y el compuesto (II) resultan más ventajosos que los que son no cristalinos en la manejabilidad durante la producción, la reproducibilidad, la estabilidad y estabilidad de almacenamiento.

Una composición farmacéutica puede obtenerse utilizando el cristal del compuesto (I) o el compuesto (II) o el cristal de los mismos en la presente invención, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 10 Una preparación que contiene el cristal del compuesto (I), o el compuesto (II) o el compuesto (II) o los cristales de los mismos en la presente invención se prepara utilizando aditivos habitualmente utilizados para formulación. Ejemplos de los aditivos para una preparación sólida incluyen un excipiente tal como lactosa, sacarosa, glucosa, almidón de maíz, almidón de patata blanca, celulosa cristalina, ácido silícico anhídrido ligero, silicato de aluminio sintético, aluminometasilicato de magnesio y calcio hidrogenofosfato, un aglutinante tal como celulosa cristalina, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio; un agente desintegrante tal como almidón, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa de sodio y almidón de carboximetil de sodio; un lubricante tal como talco y ácido esteárico; un agente de recubrimiento tal como hidroximetilpropilcelulosa, hidroximetilpropilcelulosa ftalato y etilcelulosa; y un agente colorante, los aditivos para una preparación semisólida incluyen un sustrato tal como vaselina blanca, y los aditivos para una preparación líquida incluyen un disolvente tal como etanol; un agente de solubilización tal como etanol; un conservante tal como parahidroxibenzoato; un agente de la tonicidad tal como glucosa; un agente tamponante tal como ácido cítrico; un antioxidante tal como ácido L-ascórbico, un agente quelante tal como EDTA; y un agente de suspensión y un agente emulsionante tal como polisorbato 80.

- 25 El cristal del compuesto (I), o el compuesto (II) o los cristales de los mismos en la presente invención presente pueden utilizarse en cualquier forma de dosificación tal como una preparación sólida, una preparación semisólida y una preparación líquida, y utilizados en una preparación para cualquier forma de administración como una preparación oral y una preparación parenteral (por ejemplo una preparación por inyección, una preparación percutánea, una preparación oftálmica, una preparación por supositorios, una preparación transnasal y una preparación por inhalación).

- 30 Una composición farmacéutica que contiene el cristal del compuesto (I), o el compuesto (II) o los cristales de los mismos en la presente invención como principio activo pueden utilizarse como inhibidor de la xantina oxidasa, o un agente terapéutico o agente profiláctico para enfermedades asociadas a xantina oxidasa tales como gota, hiperuricemia, síndrome de lisis tumoral, cálculos urinarios, hipertensión, dislipemia, diabetes, enfermedades cardiovasculares tales como arteriosclerosis o insuficiencia cardíaca, enfermedades renales tales como nefropatía diabética, enfermedades respiratorias tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades intestinales inflamatorias o enfermedades autoinmunes. En este caso, el término "profiláctico" significa prevenir la incidencia o aparición de enfermedades en un individuo que no está afectado por enfermedades o aún no ha desarrollado enfermedades y el término "terapéutico" significa tratar, suprimir o curar enfermedades o síntomas en un individuo que ya ha sido afectado por enfermedades o ha desarrollado enfermedades.

## Ejemplos

### [Método de medición]

- 40 La difracción de rayos X en polvo de los cristales de la presente invención se midieron con las siguientes condiciones.

Aparato: D8 DISCOVER con GADDS CS fabricado por Bruker AXS D8

Fuente de radiación: Cu-K $\alpha$ , longitud de onda: 1,541838 (10<sup>-10</sup>m), 40 kV -40 mA, monocromador de grafito con placa plana incidente, diámetro del colimador de 300  $\mu$ m, detector bidimensional PSPC, barrido 3 a 40°

### [Método de medición]

- 45 El espectro de <sup>13</sup>C RMN en estado sólido de los cristales de la presente invención se midieron con las siguientes condiciones.

Aparato: DSX300WB fabricado por Bruker

Núcleo de medición: <sup>13</sup>C

Tasa de repetición de impulsos: 5 segundos

- 50 Modo de impulsos: Medición CP/ MAS

**[Método de medición]**

El método de absorción de infrarrojo (método KBr) de los cristales de la presente invención se midió con las siguientes condiciones según el método del comprimido de bromuro de potasio del método de absorción infrarrojo descrito en general en los métodos de ensayo de la Farmacopea Japonesa. Aparato: AVATAR 320 fabricado por ThermoFischer Scientific

Intervalo de medición: 4000 a 400  $\text{cm}^{-1}$

Resolución: 4  $\text{cm}^{-1}$

Número de integración: 64

El análisis termogravimétrico/ térmico diferencial (TG/ DTA) de los cristales de la presente invención se realizó con las siguientes condiciones.

Aparato: TG8120 fabricado por Rigaku

Tasa de elevación de la temperatura: 10  $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ , atmósfera: nitrógeno, platillo de muestra: aluminio, referencia: alúmina, muestreo: 1,0 s, intervalo de temperatura de medición: 25 a 300  $^{\circ}\text{C}$

Al igual que para los compuestos para los que se midió el espectro de  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$  o  $\text{CDCl}_3$ ), se muestran el desplazamiento químico ( $\delta$ : ppm) y la constante de acoplamiento (J: Hz). Aparato: JMTC-400-54-SS fabricado por JEOL. Las abreviaturas representan lo siguiente: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuadruplete, brs = singlete ancho, m = multiplete

**[Ejemplo de referencia 1]****Síntesis de etil 4-metil-2-[4-(2-metilpropoxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxilato**

(1) A una mezcla preparada por suspensión de 20,0 g de 4-bromo-2-nitrofenol y 19,0 g de carbonato de potasio en 200 ml de N,N-dimetilformamida, se añadieron 20,1 g de bromuro de isobutilo y la mezcla resultante se calentó a 110  $^{\circ}\text{C}$  durante 22 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Posteriormente, tras la adición de agua a la solución de la mezcla de reacción, se realizó una extracción utilizando acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina, seguido de secado y concentración a presión reducida para obtener 24,8 g de 4-bromo-1-(2-metilpropoxi)-2-nitrobenceno.

(2) Una mezcla preparada por adición de 2,10 g de bicarbonato de potasio, 43,5 mg de cloruro de paladio (II) y 205 mg de bromuro de cobre (I) a 2,74 g de 4-bromo-1-(2-metilpropoxi)-2-nitrobenceno fue suspendida en 35 ml de tolueno. Posteriormente, una solución de la mezcla de reacción preparada por adición de 2,05 g de etil 4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato, 92  $\mu\text{l}$  de ácido isobutírico y 230  $\mu\text{l}$  de dit-butilciclohexilfosfina a la suspensión se calentó a 120  $^{\circ}\text{C}$  durante 14 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución de la mezcla de reacción fue filtrada por celite para eliminar materia insoluble, se añadió agua al filtrado, y se realizó una extracción utilizando acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina y después se sometió a un secado y a concentración bajo una presión reducida, seguido de purificación por un método convencional para obtener 3,16 g de etil 4-metil-2-[3-nitro-4-(2-metilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxilato.

$^1\text{H}$ -RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,07(6H, d, J = 6,8Hz), 1,39(3H, t, J = 6,8Hz), 2,14-2,22 (1H, m), 2,77(3H, s), 3,92(2H, d, J = 6,0Hz), 4,36(2H, q, J = 6,8Hz), 7,12 (1H, d, J = 8,8Hz), 8,09 (1H, dd, J = 2,0, 8,8Hz), 8,43 (1H, d, J = 2,0Hz)

(3) Una solución de mezcla de reacción se preparó por suspensión de 3,16 g de etilo 4-metil-2-[3-nitro-4-(2-metilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxilato en 30 ml de etanol, y adición de 200 mg de paladio/carbono (10 % en peso) a la suspensión, y la mezcla de reacción se agitó a 50  $^{\circ}\text{C}$  durante 14 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La solución de la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a una presión reducida para obtener 2,12 g de etil 2-[3-amino-4-(2-metilpropoxi)fenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato.

(4) Una solución de la mezcla de reacción preparada por suspensión de 2,12 g de etil 2-[3-amino-4-(2-metilpropoxi)fenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato en 20 ml de ácido acético y adición de 780 mg de azida de sodio y se calentaron 1,78 g de ortoformato de trietilo a 70  $^{\circ}\text{C}$  durante 2 horas bajo atmósfera de nitrógeno. Tras el enfriamiento de la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadieron 20 ml de agua, seguido de purificación por un método convencional para obtener 2,25 g de etil 4-metil-2-[4-(2-metilpropoxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxilato.

$^1\text{H}$ -RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,02(6H, d, J = 6,8Hz), 1,40(3H, t, J = 6,8Hz), 2,10-2,17 (1H, m), 2,78(3H, s), 3,95(2H, d, J = 6,8Hz), 4,36(2H, q, J = 6,8Hz), 7,18 (1H, d, J = 8,8Hz), 8,07 (1H, dd, J = 2,4, 8,8Hz), 8,46 (1H, d, J = 2,8Hz), 9,21 (1H, s)

**[Ejemplo 1]****Producción de la forma cristalina A de ácido 4-metil-2-[4-(2-metilpropoxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxílico: compuesto (I)**

- 5 Una solución de la mezcla de reacción preparada por disolución de 883 g de etil 4-metil-2-[4-(2-metilpropoxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxilato en 13,2 l de una solución mezclada de tetrahydrofurano/metanol = 1/1 y por adición de 2,28 l de solución acuosa de hidróxido de sodio 2 M a la mezcla se agitó en el intervalo entre 20 °C y 30 °C durante 3 horas. Mientras se está llevando a cabo la agitación en el intervalo entre 20 °C y 30 °C, se añaden lentamente a la solución de la mezcla de reacción 2,28 l de ácido clorhídrico 2 M y además se añadieron lentamente 4,4 l de agua. La solución de la mezcla de reacción se agitó en el intervalo entre 20 °C y 30 °C durante una hora y los cristales fueron obtenidos por filtración. Los cristales resultantes se lavaron con 4,4 l de una solución mezclada de metanol/agua = 1/1 y 4,4 l de agua. Los cristales fueron secados al vacío a 50 °C para proporcionar 811 g de cristales de ácido 4-metil-2-[4-(2-metilpropoxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il) fenil]-1,3-tiazol-5-carboxílico. El XRD de los cristales resultantes se muestra en la Fig. 1. Los picos se observaron en los ángulos de difracción de  $2\theta = 8,6^\circ, 10,2^\circ, 13,3^\circ, 14,4^\circ, 18,5^\circ, 19,9^\circ, 21,8^\circ, 25,1^\circ, 25,6^\circ, 26,6^\circ, 27,1^\circ$  y  $29,5^\circ$ . El espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN en estado sólido de los cristales resultantes se muestra en la Fig. 5. Los picos se observaron en los desplazamientos químicos de 116,3 ppm, 117,6 ppm, 120,0 ppm, 123,6 ppm, 125,9 ppm, 127,4 ppm, 143,7 ppm, 151,8 ppm, 161,1 ppm, 162,3 ppm y 165,5 ppm. El espectro de absorción infrarrojo (método de KBr) de los cristales resultantes se muestra en la Fig. 8. Los picos se observaron en los números de onda de  $745\text{ cm}^{-1}, 822\text{ cm}^{-1}, 889\text{ cm}^{-1}, 975\text{ cm}^{-1}, 997\text{ cm}^{-1}, 1611\text{ cm}^{-1}$  y  $1705\text{ cm}^{-1}$ . Además, se observó un pico exotérmico en el análisis termogravimétrico/ térmico diferencial (TG/ DTA) a 222 °C.
- 20  $^1\text{H}$ -RMN (400MHz, d6)  $\delta$ : 0,85(6H, d, J = 6,8Hz), 1,93-2,00(1H, m), 2,66(3H, s), 3,96(2H, d, J = 6,0Hz), 7,48(1H, d, J = 8,8Hz), 8,18(1H, dd, J = 2,4, 8,8Hz), 8,27(1H, d, J = 2,4Hz), 9,79(1H, s), 13,41(1H, s)

**[Ejemplo 2]****Producción de la forma cristalina B de ácido 4-metil-2-[4-(2-metilpropoxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxílico: compuesto (I)**

- 25 Una suspensión preparada por suspensión de 3,0 g del cristal A del compuesto (I) en 21,0 ml de acetato de etilo se sometió a calentamiento a reflujo durante 6 horas. La suspensión se enfrió hasta 25 °C y se agitó a 25 °C durante 30 minutos. Los cristales resultantes fueron filtrados y lavados con 15 ml de acetato de etilo. Los cristales fueron secados al vacío a 45 °C para obtener 2,9 g de cristales de ácido 4-metil-2-[4-(2-metilpropoxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il) fenil]-1,3-tiazol-5-carboxílico. El XRD de los cristales resultantes se muestra en la Fig. 2. Los picos se observaron en los ángulos de difracción de  $2\theta = 10,1^\circ, 12,6^\circ, 13,1^\circ, 14,0^\circ, 18,6^\circ, 24,2^\circ, 25,2^\circ, 25,7^\circ, 27,2^\circ$  y  $30,5^\circ$ . El espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN en estado sólido de los cristales resultantes se muestra en la Fig. 6. Los picos se observaron en los desplazamientos químicos = 115,4 ppm, 118,0 ppm, 119,8 ppm, 123,2 ppm, 126,4 ppm, 129,1 ppm, 142,7 ppm, 151,2 ppm, 160,9 ppm y 166,6 ppm. El espectro de absorción infrarrojo (método de KBr) de los cristales resultantes se muestra en la Fig. 9. Los picos se observaron en los números de onda =  $744\text{ cm}^{-1}, 810\text{ cm}^{-1}, 972\text{ cm}^{-1}, 997\text{ cm}^{-1}, 1005\text{ cm}^{-1}, 1611\text{ cm}^{-1}$  y  $1710\text{ cm}^{-1}$ . Además, se observó un pico exotérmico en el análisis termogravimétrico/ térmico diferencial (TG/ DTA) a 225 °C.

**[Ejemplo de referencia 2]****Producción de ácido 4-metil-2-[4-(2-metilpropoxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxílico: compuesto (I)**

- 40 Una solución de la mezcla de reacción preparada por disolución de 4,00 g de etil 4-metil-2-[4-(2-metilpropoxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxilato en 60 ml de una solución mezclada de tetrahydrofurano/metanol = 1/1 y por adición de 10,3 ml de solución acuosa de hidróxido de sodio 2 M a la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Tras añadir 10,3 ml de ácido clorhídrico 2 M a la solución de la mezcla de reacción con agitación, se añadieron 60 ml de agua y la mezcla resultante fue purificada utilizando un método convencional para obtener 3.50 g de ácido 4-metil-2-[4-(2-metilpropoxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxílico.
- 45  $^1\text{H}$ -RMN (400MHz, DMSO d6)  $\delta$ : 0,85(6H, d, J = 6,8Hz), 1,93-2,00(1H, m), 2,66(3H, s), 3,96(2H, d, J = 6,0Hz), 7,48(1H, d, J = 8,8Hz), 8,18(1H, dd, J = 2,4, 8,8Hz), 8,27(1H, d, J = 2,4Hz), 9,79(1H, s), 13,41(1H, s)

**[Ejemplo 3]****Producción de la forma cristalina C de ácido 4-metil-2-[4-(2-metilpropoxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxílico: compuesto (I)**

- 50 Una mezcla preparada por adición de 90 ml de N,N-dimetilformamida a 8,5 g de ácido 4-metil-2-[4-(2-metilpropoxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxílico se disolvió por calentamiento y agitación a 80 °C. Tras el enfriamiento de la solución a temperatura ambiente, se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y luego se filtró. El producto filtrado se lavó con 90 ml de etanol. El líquido madre se dejó a temperatura ambiente durante 7 días y los cristales resultantes se lavaron con 30 ml de etanol. Los cristales se secaron al vacío a 40 °C para obtener 1,0 g de

crisales del compuesto (I). El XRD de los cristales resultantes se muestra en la Fig. 3. Los picos se observaron en los ángulos de difracción de  $2\theta = 7,2^\circ, 12,5^\circ, 13,0^\circ, 14,7^\circ, 19,2^\circ, 20,0^\circ, 21,4^\circ, 21,7^\circ, 24,7^\circ$  y  $26,0^\circ$ . El espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN en estado sólido de los cristales resultantes se muestra en la Fig. 7. Los picos se observaron en los desplazamientos químicos = 116,1 ppm, 119,6 ppm, 123,1 ppm, 126,1 ppm, 127,1 ppm, 130,0 ppm, 143,6 ppm, 150,3 ppm, 158,3 ppm, 160,7 ppm, 163,9 ppm, 165,5 ppm y 167,0 ppm. El espectro de absorción infrarrojo (método de KBr) de los cristales resultantes se muestra en la Fig. 10. Los picos se observaron en los números de onda =  $745\text{ cm}^{-1}, 751\text{ cm}^{-1}, 809\text{ cm}^{-1}, 820\text{ cm}^{-1}, 971\text{ cm}^{-1}, 1006\text{ cm}^{-1}, 1613\text{ cm}^{-1}, 1682\text{ cm}^{-1}$  y  $1710\text{ cm}^{-1}$ . Además, el pico endotérmico se observó a  $88^\circ\text{C}$  y el pico exotérmico a  $225^\circ\text{C}$  en el análisis termogravimétrico/ térmico diferencial (TG/DTA).

#### [Ejemplo 4]

#### 10 **Producción de la forma cristalina A de sodio 4-metil-2-[4-(2-metilpropoxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxilato: compuesto (II)**

A una solución preparada por disolución de 400 mg de hidróxido de sodio en 36 ml de etanol, se añadieron 3,59 g del compuesto (I) y la mezcla resultante se agitó en el intervalo entre  $20^\circ\text{C}$  y  $30^\circ\text{C}$  durante una hora. Después de ello, los cristales se filtraron. Los cristales resultantes se lavaron con 10 ml de etanol. Los cristales se secaron al vacío a  $50^\circ\text{C}$  para dar 3,53 g de cristales del compuesto (II). El XRD de los cristales resultantes se muestra en la Fig. 4. Los picos se observaron en los ángulos de difracción de  $2\theta = 7,2^\circ, 10,9^\circ, 13,3^\circ, 15,9^\circ, 18,2^\circ, 20,8^\circ, 22,1^\circ, 25,2^\circ, 26,1^\circ$  y  $29,1^\circ$ . Además, se observó un pico exotérmico en el análisis termogravimétrico/ térmico diferencial (TG/DTA) a  $281^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H}$ -RMN(400Mz,DMSO-d6)  $\delta$ :0,85(6H, d, J = 6,8Hz), 1,92-1,99(1H, m), 2,59(3H, s), 3,92(2H, d, J = 6,4Hz), 7,41(1H, d, J = 8,8Hz), 8,02(1H, dd, J = 1,6, 8,8Hz), 8,12(1H, d, J = 2,0Hz), 9,78(1H, s)

#### 20 [Ejemplo 5]

#### **Efecto hipouricémico (ratas normales)**

El efecto hipouricémico se confirmó para el compuesto (II). Un compuesto de prueba suspendido en una solución de metilcelulosa al 0,5 % se administró a ratas macho Sprague-Daley de 8 a 9 semanas de vida (Japan Charles River Co.) por administración oral por sonda nasogástrica utilizando una aguja de alimentación. Tras extraer la sangre de la vena de la cola en 2 horas después de la administración, el plasma fue separado. El nivel de ácido úrico en la muestra de sangre se midió por el método de la uricasa utilizando un espectrómetro de absorción así como un kit de determinación de ácido úrico (tipo L Wako UA F: Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). El porcentaje de efecto hipouricémico se determinó por la siguiente expresión:

$$\text{Percentage of hypouricemic effect (\%)} = \frac{(\text{Level of uric acid of the control animal} - \text{Level of uric acid of the test compound-administered animal}) \times 100}{\text{Level of uric acid of the control animal}}$$

30 El cristal A del compuesto (II) mostró un efecto hipouricémico del 50 % o más en las dosis de 10 mg/kg y 1 mg/kg

**A partir de los resultados anteriores, se demostró que el compuesto (II) tiene un efecto hipouricémico potente.**

#### [Ejemplo 6]

#### **Efecto hipouricémico prolongado (ratas normales)**

El cristal A del compuesto (II) fue administrado a ratas macho Sprague-Dawley en una manera similar al Ejemplo 5.

35 Tras extraer la sangre de la vena de la cola 24 horas después de la administración, el plasma fue separado. El nivel de ácido úrico en la muestra de sangre se midió por el método de la uricasa utilizando un espectrómetro de absorción y un kit de determinación de ácido úrico (tipo L Wako UA F: Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). El porcentaje de efecto hipouricémico se determinó por la siguiente expresión:

$$\text{Porcentaje del efecto hipouricémico (\%)} = \frac{(\text{nivel de ácido úrico del animal de control}) - \text{nivel de ácido úrico del compuesto de prueba} - \text{animal administrado}}{\text{nivel de ácido úrico del animal de control}} \times 100$$

40 La forma cristalina A del compuesto (II) mostró un efecto hipouricémico de 50 % o más en 24 horas tras la administración en la dosis de 10 mg/kg y 40 % o más en 24 tras la administración en la dosis de 3 mg/kg.

A partir de los resultados anteriores, se demostró que la forma cristalina A del compuesto (II) tiene un efecto hipouricémico prolongado durante un largo periodo de tiempo.

**[Ejemplo 7]****Solubilidad en la solución JP2**

Se confirmó la solubilidad del compuesto (II) en la solución de JP2 (pH 6,8). Se preparó una solución por pulverización ligera de los cristales A del compuesto (II) en un mortero, y por adición de aproximadamente 4 mg de los cristales pulverizados a 20 ml de la solución JP2 mientras se agita a temperatura ambiente. La absorbancia ( $A_t$ ) de cada solución a 280 nm se midió sucesivamente de forma inmediata después de la adición de los cristales utilizando un método de medición de absorbancia en el visible-ultravioleta y la solubilidad en cada momento de medición se determinó por la siguiente expresión utilizando la absorbancia ( $A_s$ ) de una solución estándar a 280 nm determinado de antemano como un índice. La medición se continuó hasta 120 minutos.

Solubilidad =  $A_t/A_s \times C_s$  (en donde  $C_s$  representa la concentración de una solución estándar).

**Condiciones para la medición**

Aparato de medición:  $\mu$ DISS Profiler fabricados por Pion Inc.

Tasa de agitación: 700 rpm

Longitud de onda de medición UV: 280 nm

Intervalo de medición: Inicio de medición en el 1 minuto: 3 segundos

1 a 8 segundos 20 segundos

8 a 120 minutos: 2 minutos

La cantidad total del cristal A del compuesto (II) se disolvió en 30 segundos tras la adición y la solubilidad del cristal A del compuesto (II) fue de 187  $\mu$ g/ml. Además, la solubilidad a 120 minutos después de la adición fue de 189  $\mu$ g/ml, no se observó precipitación alguna y se mantuvo un estado disuelto.

A partir de los resultados anteriores, se demostró que el compuesto (II) tiene una excelente solubilidad.

**[Ejemplo de referencia 3]****Medición de la actividad inhibidora de la xantina oxidasa****(1) Preparación de compuesto de prueba**

Tras disolver el compuesto (I) en DMSO (producido por Sigma Corporation) para realizar la concentración a 20 mM, la solución resultante fue utilizada ajustando la concentración a un valor deseado para el fin durante su uso.

**(2) Método de medición**

La evaluación de la actividad inhibidora de la xantina oxidasa del compuesto (I) fue llevada a cabo por el método en la referencia (Method Enzymatic Analysis, 1, 521-522, 1974) con la modificación parcial. Esta evaluación se llevó a cabo mediante la medición de la actividad oxidoreductasa tipo xantina oxidasa. Concretamente, una solución de xantina (fabricada por Sigma Co.) se preparó a 10 mM utilizando una solución de hidróxido de sodio 20 mM y después se mezcló con tampón fosfato 100 mM para ajustarse a 30  $\mu$ M. Se añadieron 75  $\mu$ l de la solución a cada pocillo de la placa de 96 pocillos. El compuesto de prueba diluido con DMSO en 100 veces de una concentración final se añadió a cada pocillo a 1,5  $\mu$ l por pocillo. Tras mezclar la placa, se midió la absorbancia a 290 nm por un lector de microplacas SPECTRA MAX Plus 384 (fabricado por Molecular Devices, LLC). Posteriormente, la oxidoreductasa tipo xantina oxidasa (a partir del suero de leche, fabricado por Calbiochem Novabiochem Corp.) se preparó a 30,6 mU/ml utilizando una solución tampón fosfato 100 mM y se añadió a cada pocillo a 73,5  $\mu$ l por pocillo. Inmediatamente después de la mezcla, el cambio de la absorbancia a 290 nm se midió durante 5 minutos. La actividad enzimática de la solución de DMSO sin compuesto de prueba se utilizó como control del 100 %, y se calculó la tasa inhibidora de los compuestos de prueba. La concentración inhibitoria del cincuenta por ciento de los compuestos de prueba en la actividad de la oxidoreductasa tipo xantina oxidasa se calculó mediante el ajuste a la curva de dosis-respuesta.

El compuesto (I) demostró actividad inhibidora de la xantina oxidasa de  $1,0 \text{ nM} \leq CI_{50} < 5,0 \text{ nM}$ .

**[Ejemplo de referencia 4]****Efecto hipouricémico (ratas normales)**

El efecto hipouricémico se confirmó para el compuesto (I) utilizándose de manera similar al Ejemplo 5. El compuesto (I) mostró un efecto hipouricémico del 50 % o más en las dosis de 10 mg/kg y 1 mg/kg.

A partir de los resultados anteriores, se demostró que el compuesto (I) tiene un efecto hipouricémico potente.

#### [Ejemplo 5]

##### **Efecto hipouricémico prolongado (ratas normales)**

El efecto hipouricémico prolongado se confirmó para el compuesto (I) de una manera similar al Ejemplo 6.

- 5 El compuesto (I) mostró un efecto hipouricémico de 50 % o más en 24 horas tras la administración en la dosis de 10 mg/kg y 40 % o más en 24 horas tras la administración en la dosis de 3 mg/kg.

A partir de los resultados anteriores, se demostró que el compuesto (I) tiene un efecto hipouricémico prolongado durante un largo periodo de tiempo.

#### [Ejemplo de referencia 6]

##### 10 **Efecto hipouricémico (perros de raza Beagle hipouricémicos)**

- El efecto hipouricémico se confirmó para los compuestos (I) en un perro de raza Beagle hiperuricémico inducido con ácido oxónico. Un compuesto de prueba suspendido en una solución de metilcelulosa al 0,5 % se administró a un perro de raza Beagle por administración oral por sonda nasogástrica (Kitayama labes). Se administró por vía subcutánea oxonato de potasio (50 mg/kg) antes y 4 horas después de la administración del compuesto. Tras extraer la sangre de la vena cefálica a las 8 horas después de la administración, el plasma fue separado. El nivel de ácido úrico en la muestra de plasma se midió por el método LC-MS/MS y el porcentaje del efecto hipouricémico se determinó por la siguiente expresión:

Porcentaje de efecto hipouricémico (%) =  $(\text{nivel de ácido úrico del animal de control} - \text{nivel de ácido úrico del compuesto de prueba} - \text{animal administrado}) \times 100 / \text{nivel de ácido úrico del animal de control}$ .

- 20 El compuesto (I) mostró un efecto hipouricémico en la dosis de 10 mg/kg a las 8 horas después de la administración.

A partir de los resultados anteriores, se demostró que el compuesto (I) tiene un efecto hipouricémico potente en un perro de raza Beagle.

#### [Ejemplo de referencia 7]

Efecto inhibidor prolongado de la xantina oxidasa en tejido y plasma.

- 25 Por "xantina oxidasa" en la presente invención, en lo que respecta a este ejemplo, las actividades de catalización de la reacción oxidativa que son producidas por la oxidoreductasa tipo xantina oxidasa únicamente y la oxidoreductasa tipo xantina deshidrogenasa se distinguen. El primero es "actividad de la XO" y el último es "actividad de la XOR". En "actividad de la XO en tejido", "actividad de la XO en plasma", "inhibición de la actividad de la XOR en tejido", "inhibición de la actividad de la XOR en tejido", y similares, "actividad de la XO" y "actividad de la XOR" tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente. El tejido incluye hígado, riñón, tejido adiposo, intestino y vasos. Además, se cree que el porcentaje de inhibición de actividad de la XO y de inhibición de la actividad de la XO en la misma muestra es similar según los resultados más abajo.

- 35 El efecto inhibidor de la actividad de la XO en tejido, la actividad de la XOR en tejido y la actividad de la XO en plasma se confirmó para los compuestos (I). Un compuesto de prueba suspendido en una solución de metilcelulosa al 0,5 % se administró a ratas macho Sprague-Daley de 7 a 9 semanas de vida (Japan Charles River Co.) por administración oral por sonda nasogástrica utilizando una aguja de alimentación. La sangre se extrajo de la vena abdominal y se extirpó tejido a las 24 o 27 horas después de la administración. La muestra de plasma se preparó por centrifugación.

- 40 La actividad de la XO en tejido, la actividad de la XOR en tejido y la actividad de la XO en plasma se midieron por el ensayo basado en pterinas que utiliza la reacción en la que se oxida la pterina en cada tipo de xantina oxidoreductasa para producir isoxantopterina fluorescente. En resumen, los tejidos congelados se homogeneizaron con tampón de fosfato de potasio, pH 7,4, que contiene ácido etilendiaminotetracético (EDTA) 1 mM y los inhibidores de la proteasa para preparar concentración de tejido de la siguiente manera (hígado: 25 mg/ml, riñón: 25 mg/ml, intestino: 5 mg/ml, tejido adiposo: 5 mg/ml, vasos: 30 mg/ml) Acto seguido, los homogeneizados se centrifugaron a 12.000 rpm durante 15 min a 4 °C. Cuando se midió la actividad de la XO, el sobrenadante de tejido y plasma se co-incubó respectivamente con 50 μM de solución de pterina a 37 °C. Cuando se midió la actividad de la XOR, el sobrenadante del homogeneizado tisular se co-incubó con 50 μM de pterina y 50 μM de solución de azul de metileno a 37 °C. Como control, la oxidoreductasa tipo xantina oxidasa (a partir de suero de leche, fabricado por Calbiochem Novabiochem Corp.) también se incubó con solución pterina de la misma manera. La actividad de la XO y la actividad de la XOR de las muestras se determinaron a partir de la intensidad de fluorescencia que se normalizó por el valor de la intensidad del control y la concentración de proteína.

- 50 El porcentaje de inhibición de la inhibición de la actividad de la XO y la inhibición de la actividad de la XOR se determinó por la siguiente expresión:

Porcentaje de la inhibición de la actividad de la XO o XOR (%) = (actividad de la XO o XOR del animal de control - actividad de la XO - XOR del compuesto de prueba - animal administrado) x 100/actividad de la XO o XOR del animal de control.

- 5 Las actividades en tejido y plasma y la actividad de la XO en plasma a las 27 horas después de la administración se muestran en la siguiente tabla.

[Tabla 1]

Actividad inhibidora de la XO del tejido y plasma (en la disección aproximadamente 27 horas después de la administración)		
% de inhibición (frente a vehículo)		
Dosificación (mg/kg)	1	10
Hígado	≥80 %	≥80 %
Riñón	≥60 %	≥70 %
Plasma	≥25 %	≥40 %

El compuesto (I) inhibió el 80 % o más actividad de la XO a las 27 horas después de la administración de fármacos en comparación con el animal de control en la dosis de 10 mg/kg en hígado.

- 10 El compuesto (I) inhibió el 70 % o más actividad de la XO a las 27 horas después de la administración de fármacos en comparación con el animal de control en la dosis de 10 mg/kg en riñón.

El compuesto (I) inhibió el 40 % o más actividad de la XO a las 27 horas después de la administración de fármacos en comparación con el animal de control en la dosis de 10 mg/kg en plasma.

- 15 El compuesto (I) inhibió el 80 % o más actividad de la XO a las 27 horas después de la administración de fármacos en comparación con el animal de control en la dosis de 1 mg/kg en hígado.

El compuesto (I) inhibió el 60 % o más actividad de la XO a las 27 horas después de la administración de fármacos en comparación con el animal de control en la dosis de 1 mg/kg en riñón.

El compuesto (I) inhibió el 25% o más actividad de la XO a las 27 horas después de la administración de fármacos en comparación con el animal de control en la dosis de 1 mg/kg en plasma.

- 20 Además, la actividad inhibidora de la XO o XOR en tejido a las 24 horas después de la administración se muestra en la siguiente tabla.

[Tabla 2]

La actividad inhibidora de la XO del tejido (en la disección aproximadamente a las 24 horas después de la administración)			
% de inhibición (frente a vehículo)			
Dosis (mg/kg)		1	10
Hígado	XOR	≥80 %	≥80 %
Hígado	XO	≥80 %	≥80 %
Riñón	XOR	≥60 %	≥70%
Riñón	XO	≥60 %	≥70 %

La actividad inhibitoria de la XO del tejido (en la disección aproximadamente a las 24 horas después de la administración)			
% de inhibición (frente a vehículo)			
Dosis (mg/kg)		1	10
Intestinos	XOR	≥60 %	≥80 %
Adiposo	XOR	≥30 %	≥60 %
Vasos	XOR	≥25 %	≥40 %

El compuesto (I) inhibió el 80 % o más actividad de la XOR y la actividad de la XO a las 24 horas después de la administración de fármacos en comparación con el animal de control en la dosis de 10 mg/kg en hígado.

5 El compuesto (I) inhibió el 70 % o más actividad de la XOR y la actividad de la XO a las 24 horas después de la administración de fármacos en comparación con el animal de control en la dosis de 10 mg/kg en riñón.

El compuesto (I) inhibió el 80 % o más actividad de la XOR a las 24 horas después de la administración de fármacos en comparación con el animal de control en la dosis de 10 mg/kg en intestinos.

El compuesto (I) inhibió el 60 % o más actividad de la XOR a las 24 horas después de la administración de fármacos en comparación con el animal de control en la dosis de 10 mg/kg en tejidos grasos.

10 El compuesto (I) inhibió el 40 % o más actividad de la XOR a las 24 horas después de la administración de fármacos en comparación con el animal de control en la dosis de 10 mg/kg en vasos.

El compuesto (I) inhibió el 80 % o más actividad de la XOR y la actividad de la XO a las 24 horas después de la administración de fármacos en comparación con el animal de control en la dosis de 1 mg/kg en hígado.

15 El compuesto (I) inhibió el 60 % o más actividad de la XOR y la actividad de la XO a las 24 horas después de la administración de fármacos en comparación con el animal de control en la dosis de 1 mg/kg en riñón.

El compuesto (I) inhibió el 60 % o más actividad de la XOR a las 24 horas después de la administración de fármacos en comparación con el animal de control en la dosis de 1 mg/kg en intestinos.

El compuesto (I) inhibió el 30 % o más actividad de la XOR a las 24 horas después de la administración de fármacos en comparación con el animal de control en la dosis de 1 mg/kg en tejidos grasos.

20 El compuesto (I) inhibió el 25 % o más actividad de la XOR a las 24 horas después de la administración de fármacos en comparación con el animal de control en la dosis de 1 mg/kg en vasos.

A partir de los resultados anteriores, se demostró que los compuestos de la presente invención tienen un efecto inhibitor prolongado de actividad de la XO o actividad de la XOR.

**Aplicabilidad industrial**

25 El cristal del compuesto (I), y la sal y el cristal del compuesto (II) de la presente invención se utilizan como un agente farmacéutico. Además, estos compuestos se pueden utilizar como ingrediente farmacéutico activo para producir un agente farmacéutico.

## REIVINDICACIONES

1. Un cristal de ácido 4-metil-2-[4-(2-metilpropoxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxílico.
- 5 2. El cristal según la reivindicación 1, en donde el cristal tiene picos característicos en ángulos de difracción de  $2\theta$  ( $\pm 0,5^\circ$ ) =  $8,6^\circ$ ,  $10,2^\circ$ ,  $13,3^\circ$ ,  $14,4^\circ$ ,  $18,5^\circ$ ,  $19,9^\circ$ ,  $21,8^\circ$ ,  $25,1^\circ$ ,  $25,6^\circ$ ,  $26,6^\circ$ ,  $27,1^\circ$  y  $29,5^\circ$  en su espectro de difracción de rayos X en polvo.
3. El cristal según la reivindicación 1, en donde el cristal tiene picos característicos en los desplazamientos químicos ( $\pm 0,5$  ppm) de 116,3 ppm, 117,6 ppm, 120,0 ppm, 123,6 ppm, 125,9 ppm, 127,4 ppm, 143,7 ppm, 151,8 ppm, 161,1 ppm, 162,3 ppm y 165,5 ppm en su espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN en estado sólido.
- 10 4. El cristal según la reivindicación 1, en donde el cristal tiene picos característicos en los números de onda ( $\pm 5\text{cm}^{-1}$ ) de  $745\text{ cm}^{-1}$ ,  $822\text{ cm}^{-1}$ ,  $889\text{ cm}^{-1}$ ,  $975\text{ cm}^{-1}$ ,  $997\text{ cm}^{-1}$ ,  $1611\text{ cm}^{-1}$  y  $1705\text{ cm}^{-1}$  en su espectro de absorción infrarrojo (método de KBr).
5. El cristal según la reivindicación 1, en donde su pico exotérmico ( $\pm 5^\circ\text{C}$ ) en análisis termogravimétrico/ térmico diferencial se encuentra a  $222^\circ\text{C}$ .
- 15 6. El cristal según la reivindicación 1, en donde el cristal tiene picos característicos en ángulos de difracción de  $2\theta$  ( $\pm 0,5^\circ$ ) =  $10,1^\circ$ ,  $12,6^\circ$ ,  $13,1^\circ$ ,  $14,0^\circ$ ,  $18,6^\circ$ ,  $24,2^\circ$ ,  $25,2^\circ$ ,  $25,7^\circ$ ,  $27,2^\circ$  y  $30,5^\circ$  en su espectro de difracción de rayos X en polvo.
7. El cristal según la reivindicación 1, en donde el cristal tiene picos característicos en los desplazamientos químicos ( $\pm 0,5$  ppm) de 115,4 ppm, 118,0 ppm, 119,8 ppm, 123,2 ppm, 126,4 ppm, 129,1 ppm, 142,7 ppm, 151,2 ppm, 160,9 ppm y 166,6 ppm en su espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN en estado sólido.
- 20 8. El cristal según la reivindicación 1, en donde el cristal tiene picos característicos en los números de onda ( $\pm 5\text{cm}^{-1}$ ) de  $744\text{ cm}^{-1}$ ,  $810\text{ cm}^{-1}$ ,  $972\text{ cm}^{-1}$ ,  $997\text{ cm}^{-1}$ ,  $1005\text{ cm}^{-1}$ ,  $1611\text{ cm}^{-1}$  y  $1710\text{ cm}^{-1}$  en su espectro de absorción infrarrojo (método de KBr).
9. El cristal según la reivindicación 1, en donde su pico exotérmico ( $\pm 5^\circ\text{C}$ ) en análisis termogravimétrico/ térmico diferencial se encuentra a  $225^\circ\text{C}$  y es un cristal anhidro.
- 25 10. El cristal según la reivindicación 1, en donde el cristal tiene picos característicos en ángulos de difracción de  $2\theta$  ( $\pm 0,5^\circ$ ) =  $7,2^\circ$ ,  $12,5^\circ$ ,  $13,0^\circ$ ,  $14,7^\circ$ ,  $19,2^\circ$ ,  $20,0^\circ$ ,  $21,4^\circ$ ,  $21,7^\circ$ ,  $24,7^\circ$  y  $26,0$  en su espectro de difracción de rayos X en polvo.
- 30 11. El cristal según la reivindicación 1, en donde el cristal tiene picos característicos en los desplazamientos químicos ( $\pm 0,5$  ppm) de 116,1 ppm, 119,6 ppm, 123,1 ppm, 126,1 ppm, 127,1 ppm, 130,0 ppm, 143,6 ppm, 150,3 ppm, 158,3 ppm, 160,7 ppm, 163,9 ppm, 165,5 ppm y 167,0 ppm en su espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN en estado sólido.
12. El cristal según la reivindicación 1, en donde el cristal tiene picos característicos en los números de onda ( $\pm 5\text{cm}^{-1}$ ) de  $745\text{ cm}^{-1}$ ,  $751\text{ cm}^{-1}$ ,  $809\text{ cm}^{-1}$ ,  $820\text{ cm}^{-1}$ ,  $971\text{ cm}^{-1}$ ,  $1006\text{ cm}^{-1}$ ,  $1613\text{ cm}^{-1}$ ,  $1682\text{ cm}^{-1}$  y  $1710\text{ cm}^{-1}$  en su espectro de absorción infrarrojo (método de KBr).
- 35 13. El cristal según la reivindicación 1, en donde su pico exotérmico ( $\pm 5^\circ\text{C}$ ) se encuentra a  $88^\circ\text{C}$  y su pico exotérmico ( $\pm 5^\circ\text{C}$ ) se encuentra a  $225^\circ\text{C}$  en un análisis termogravimétrico/ térmico diferencial.
14. Sodio 4-metil-2-[4-(2-metilpropoxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxilato.
15. Un cristal del compuesto según la reivindicación 14.
- 40 16. El cristal según la reivindicación 15, en donde el cristal tiene picos característicos en ángulos de difracción de  $2\theta$  ( $\pm 0,5^\circ$ ) =  $7,2^\circ$ ,  $10,9^\circ$ ,  $13,3^\circ$ ,  $15,9^\circ$ ,  $18,2^\circ$ ,  $20,8^\circ$ ,  $22,1^\circ$ ,  $25,2^\circ$ ,  $26,1^\circ$  y  $29,1^\circ$  en su espectro de difracción de rayos X en polvo.
17. El cristal según la reivindicación 15, en donde su pico exotérmico ( $\pm 5^\circ\text{C}$ ) en análisis termogravimétrico/ térmico diferencial se encuentra a  $281^\circ\text{C}$ .
18. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o el cristal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 45 19. El compuesto o el cristal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 para su uso en tratamiento o prevención de una enfermedad asociada a xantina oxidasa, en donde la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en gota, hiperuricemia, síndrome de lisis tumoral, cálculos urinarios, hipertensión, dislipemia, diabetes, enfermedades cardiovasculares, enfermedades renales, enfermedades respiratorias, enfermedades intestinales inflamatorias y enfermedades autoinmunes.
- 50 20. Un método de producción del cristal según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, que comprende las etapas

que consisten en:

suspender un éster alquílico de ácido 4-metil-2-[4-(2-metilpropoxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxílico en un disolvente y realizar hidrólisis por medio de adición de una solución acuosa de una base de la misma; y

5 neutralizar el producto de reacción.

**21.** El método según la reivindicación 20, que comprende además la etapa que consiste en añadir agua al producto neutralizado y agitarlo.

**22.** Un método de producción del cristal según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, que comprende la etapa que consiste en suspender el cristal según las reivindicaciones 2 a 5 en un disolvente.

10 **23.** El método según la reivindicación 22, que comprende además la etapa que consiste en calentar la suspensión.

**24.** El método según la reivindicación 22 o 23, en donde el disolvente se selecciona del grupo que consiste en éteres, cetonas, ésteres, alcoholes, agua, y una mezcla de disolvente de los mismos.

**25.** Un método de producción del cristal según las reivindicaciones 10 a 13, que comprende la cristalización a partir de su solución de N,N-dimetilformamida.

15

Fig. 1

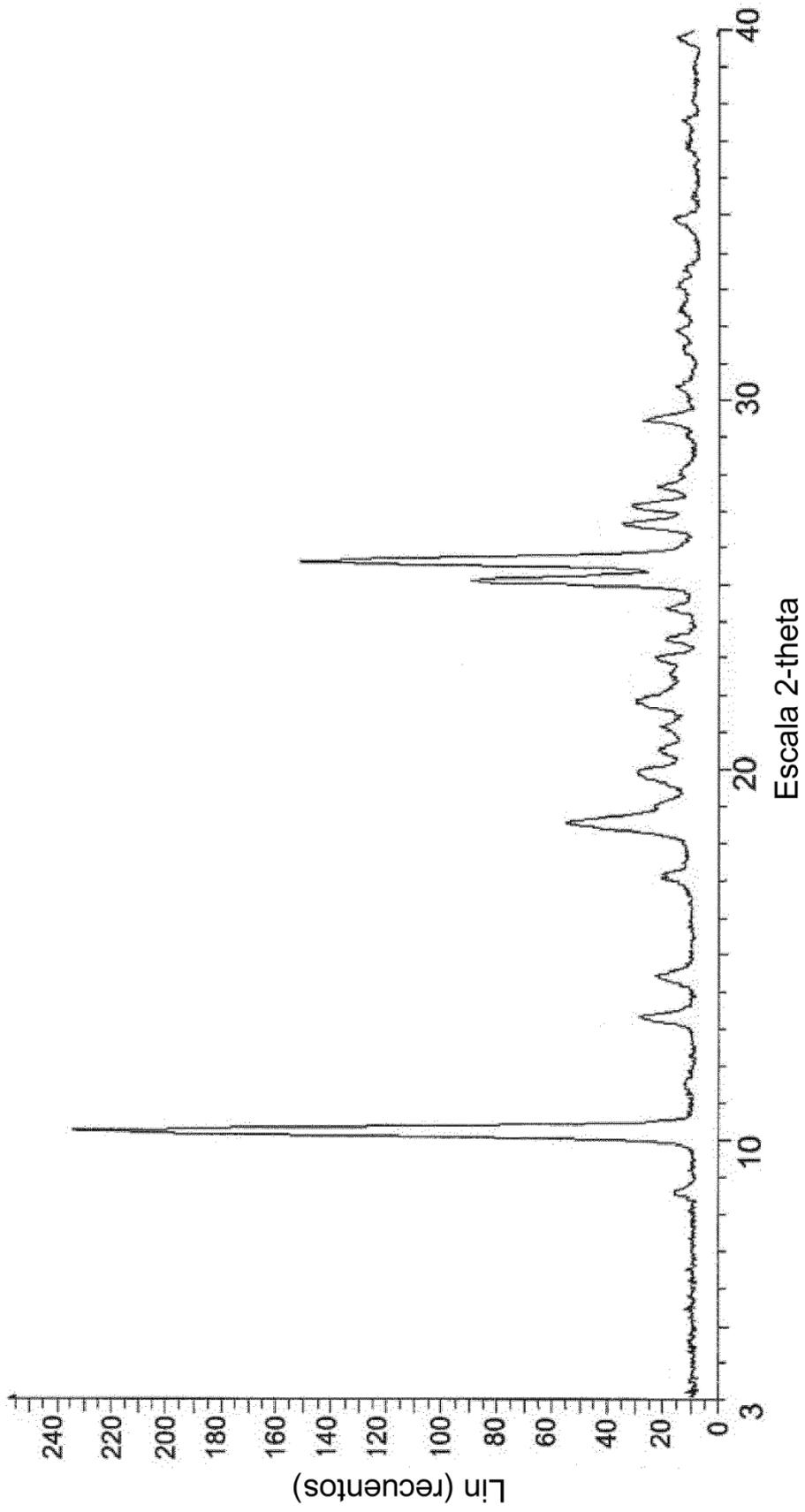


Fig. 2

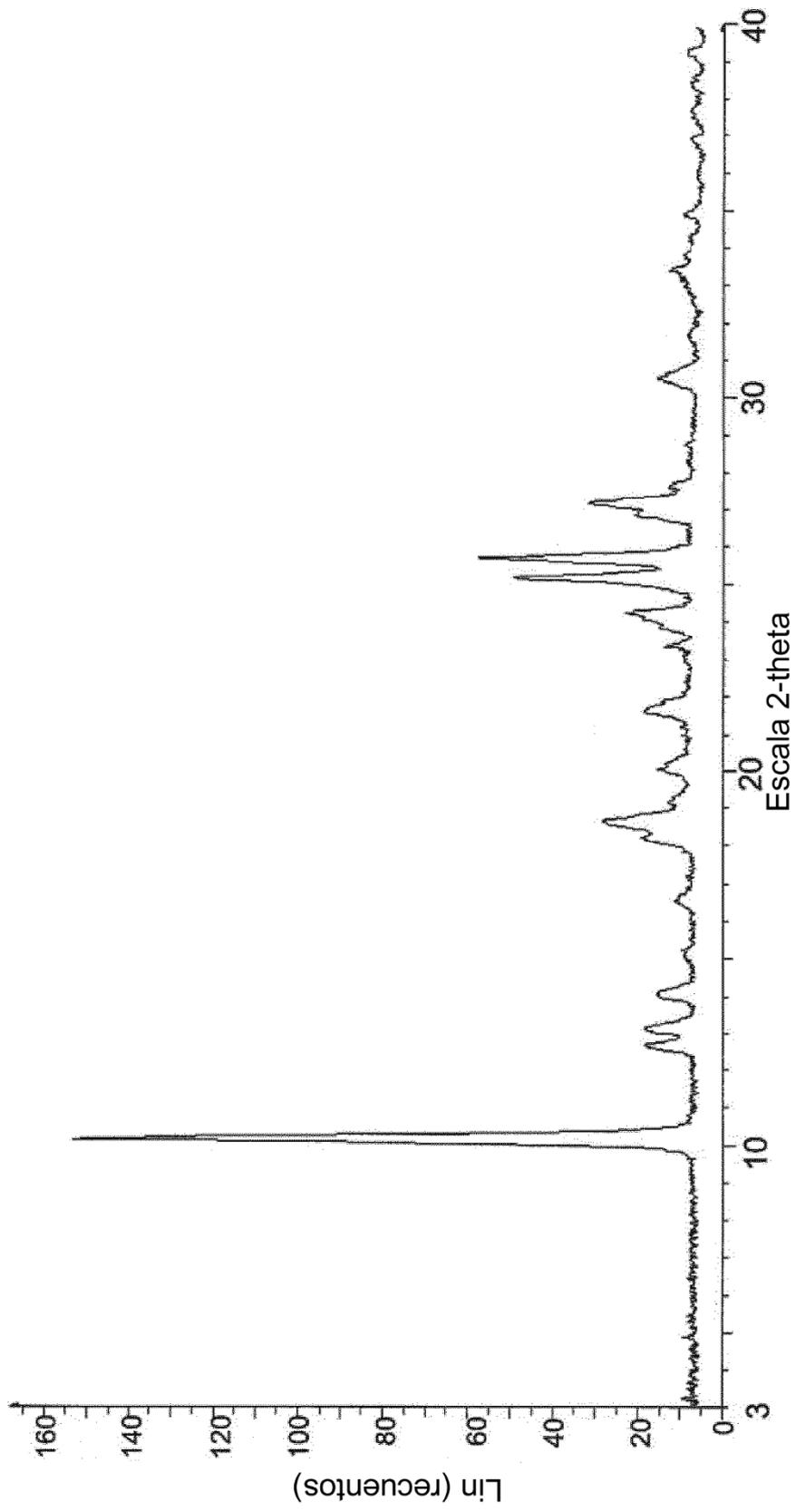


Fig. 3

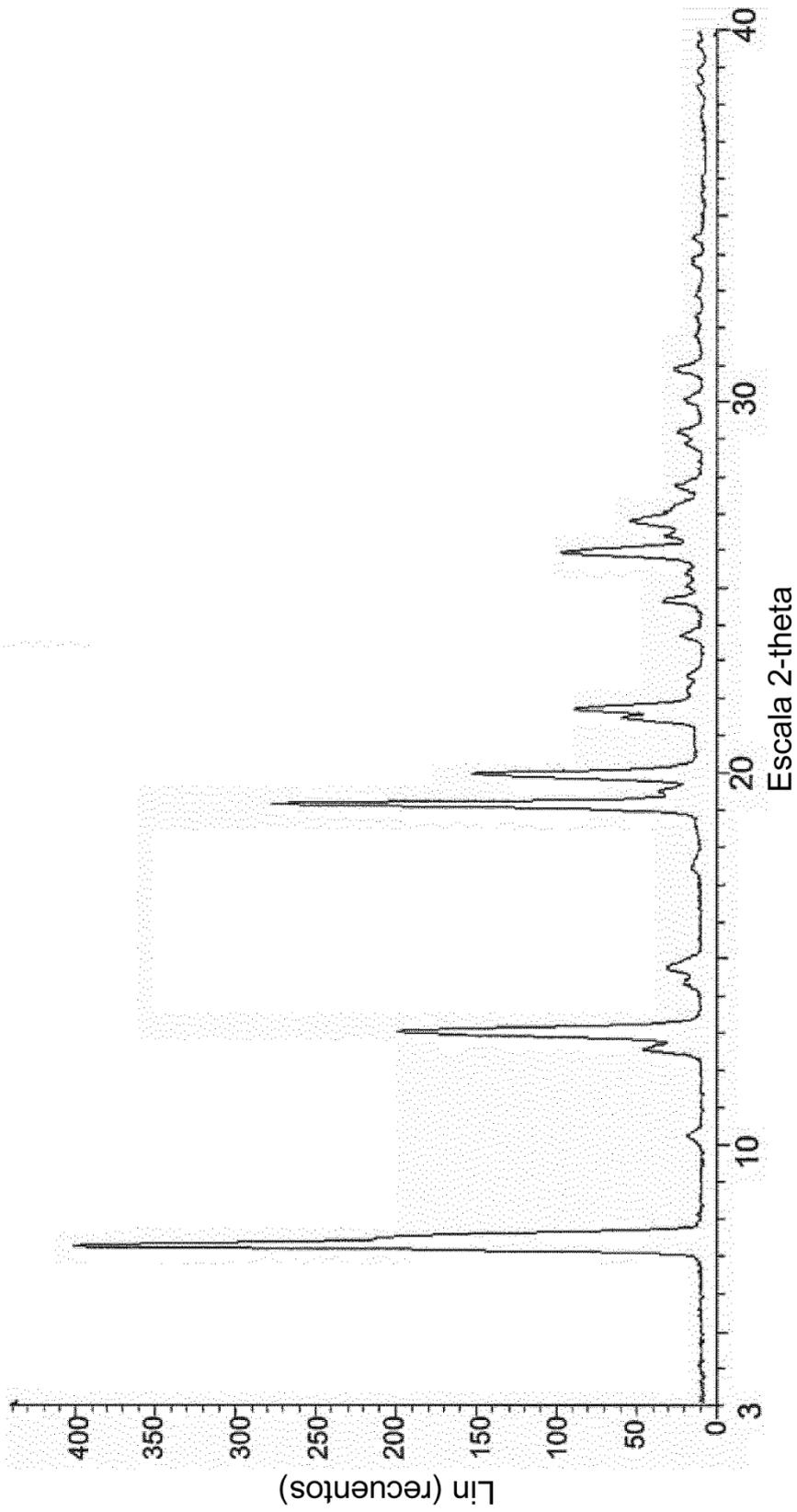


Fig. 4

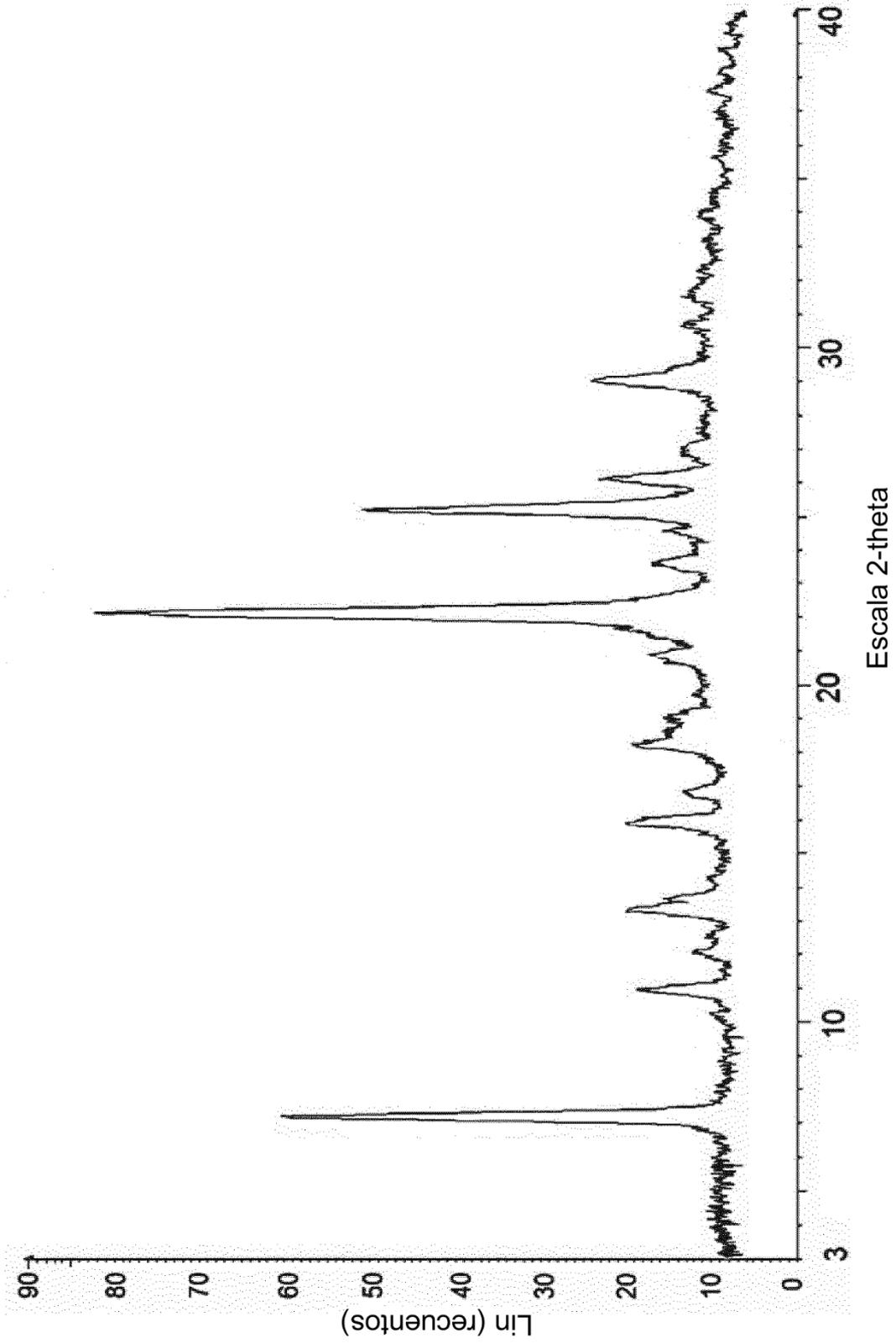


Fig. 5

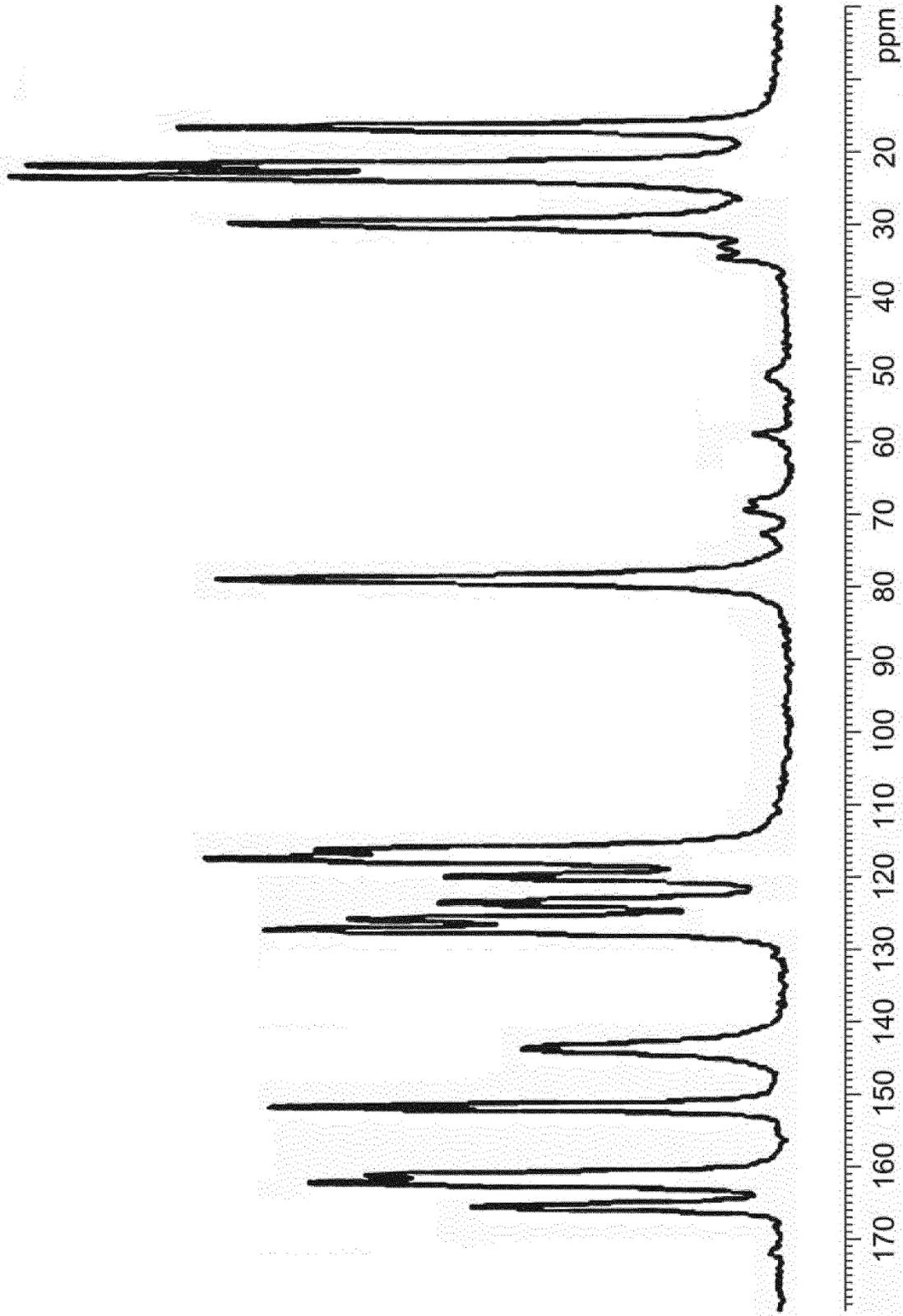


Fig. 6

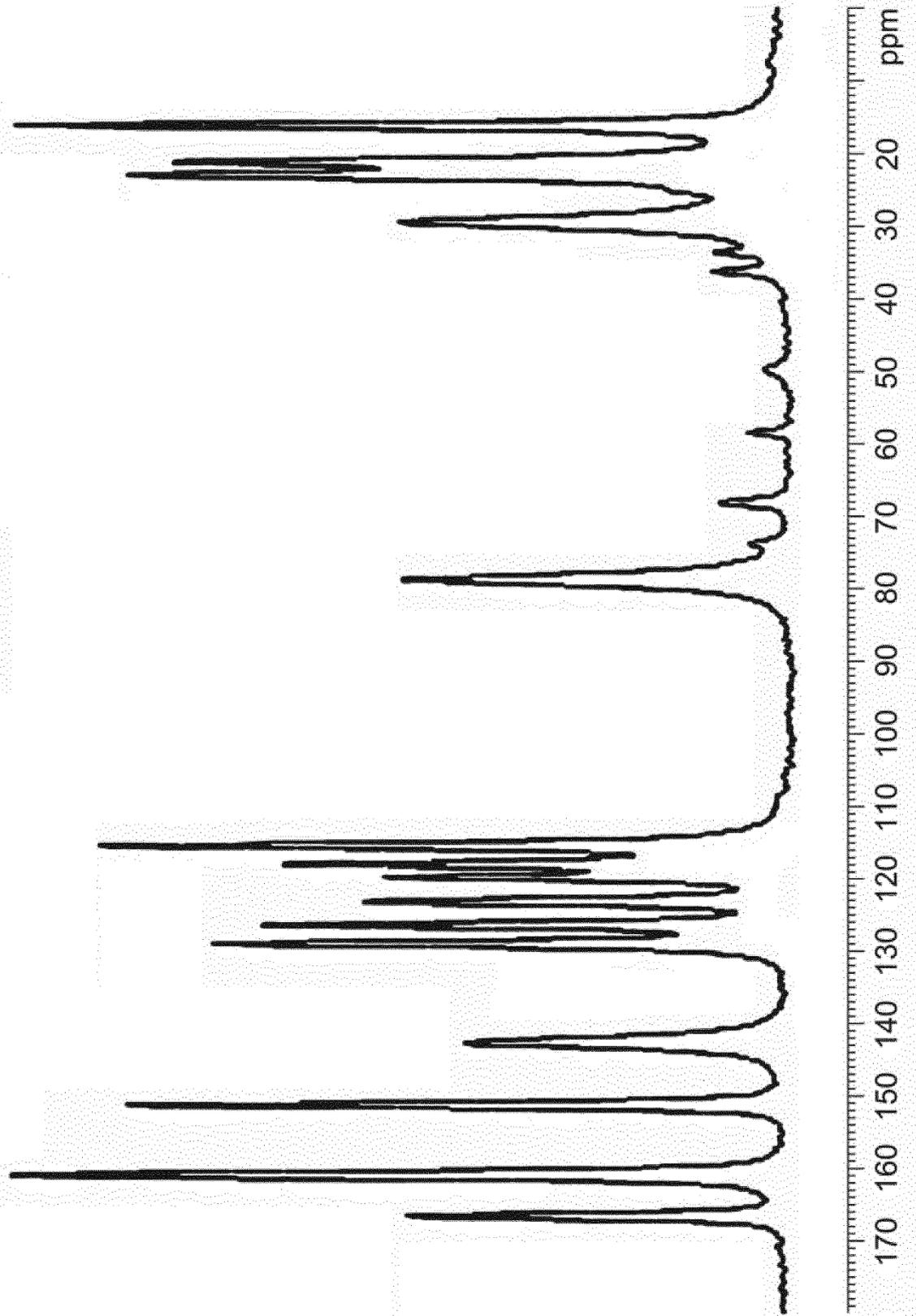


Fig. 7

